

## Dermatitis fotoalérgica grave asociada con alopurinol

### *Allopurinol associated severe photoallergic dermatitis.*

Mauricio Martínez-Cervantes,<sup>1</sup> Wendy Mendoza-Rojas,<sup>2</sup> Selene Yazmín Huitzil-Palafox<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las reacciones cutáneas secundarias a medicamentos se estiman en el 3 al 7% en servicios de urgencias hospitalarias. El término fotosensibilidad en su sentido más amplio se refiere a cualquier alteración inducida por la absorción de la energía no ionizante.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 50 años de edad con hiperuricemia de un mes de diagnóstico en tratamiento con alopurinol a dosis de 300 mg al día. Inició su dermatosis desde hacía un mes después de una exposición solar por jornadas laborales de aproximadamente 6 a 8 horas, con vesículas y ampollas en la cara, con posterior diseminación a las extremidades superiores y el tronco, asociadas con prurito de intensidad 9/10 y mal estado general. Ameritó hospitalización debido a lesión renal aguda y a la gravedad de su dermatosis. Se inició tratamiento con cuidados generales de la piel, hidrocortisona intravenosa a dosis de 100 mg cada 6 horas, fomentos secantes con baño coloidal y debido a que tenía costras melicéricas, se prescribió antibiótico con ceftriaxona 1 g al día; además de fluidoterapia por el servicio de Medicina Interna, con lo que tuvo respuesta favorable.

**CONCLUSIONES:** Los fármacos fotosensibilizantes pueden administrarse por vía tópica, sistémica o ambas y causar una reacción fototóxica o fotoalérgica en algunos casos con morbilidad y mortalidad altas.

**PALABRAS CLAVE:** Dermatitis fotoalérgica; alopurinol; dermatitis fototóxica.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Secondary skin reactions to medications are estimated in 3 to 7% in hospital emergency services. The term photosensitivity in its broadest sense refers to any alteration induced by the absorption of non-ionizing energy.

**CLINICAL CASE:** A 50-year-old male patient with hyperuricemia of one month of diagnosis under treatment with allopurinol 300 mg/day, which began his dermatosis one month after sun exposure for working hours of approximately 6-8 hours, with vesicles and blisters on his face, subsequent spread to the upper extremities and trunk, associated with itching of intensity 9/10 and poor general condition. Patient warranted hospitalization due to acute kidney injury and severity of his dermatosis. Management was started with general skin care, intravenous hydrocortisone at 100 mg every 6 hours, drying promotions with a colloid bath and due to antibiotic ceftriaxone 1 g/day meliceric crusts; in addition to fluid therapy by internal medicine. Patient had favorable response.

**CONCLUSIONS:** Photosensitizing drugs can be administered topically and/or systemically and cause a phototoxic or photoallergic reaction in some cases with high morbidity and mortality.

**KEYWORDS:** Photoallergic dermatitis; Allopurinol; Phototoxic dermatitis.

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología.

<sup>2</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía patológica. Hospital General Regional núm. 1, IMSS, Querétaro, México.

**Recibido:** agosto 2020

**Aceptado:** agosto 2020

#### Correspondencia

Mauricio Martínez Cervantes  
drmauricioderma@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Cervantes M, Mendoza-Rojas W, Huitzil-Palafox SY. Dermatitis fotoalérgica grave asociada con alopurinol. Dermatol Rev Mex. 2021; 65 (suplemento 1): S59-S65. <https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65id.5422>

## ANTECEDENTES

Las reacciones cutáneas secundarias a medicamentos se estiman en el 3 al 7% en servicios de urgencias hospitalarias.<sup>1</sup> El término fotosensibilidad en su sentido más amplio se refiere a cualquier alteración inducida por la absorción de la energía no ionizante, siendo principalmente estimulada por el espectro UVA (320-400 nm), luz visible y en menor frecuencia UVB (290-320 nm). Para que una erupción cutánea farmacológica pueda considerarse fotosensible debe cumplir lo siguiente:

- a. Ocurre solamente en el contexto de radiación.
- b. El fármaco o uno de sus metabolitos debe estar presente en la piel al momento de la exposición a la radiación.
- c. El fármaco o sus metabolitos deben ser capaces de absorber radiación UV o visible.<sup>2,3</sup>

Algunos factores del huésped y del ambiente pueden explicar por qué esto no ocurre en todas las personas. Entre ellos podemos mencionar la naturaleza y concentración de la sustancia, grosor y color de la piel, humedad y temperatura ambiental, tiempo de exposición e intensidad de la radiación.<sup>3</sup>

Existen ciertos factores que incrementan la posibilidad de padecer una reacción adversa a medicamentos, como: extremos de la edad, polifarmacia, reacción adversa farmacológica previa, factores genéticos y dosis administrada.<sup>4</sup> Casi cualquier agente farmacológico puede inducir reacciones cutáneas, los más asociados son: sulfonamidas, anticomiciales, antiinflamatorios no esteroideos y alopurinol.<sup>5</sup> En función de su mecanismo fisiopatológico y de sus manifestaciones clínicas, la fotosensibilidad puede sobrevenir en forma de fototoxicidad o de fotoalergia (aunque

en ocasiones pueden convivir ambos tipos de manifestaciones).<sup>6</sup>

### Reacciones de fototoxicidad

A este grupo pertenece alrededor del 95% de las reacciones de fotosensibilidad inducida por fármacos. Estas reacciones son de naturaleza tóxico-irritativa y no inmunológica.<sup>6</sup> Pueden aparecer en la primera exposición al agente y no tienen sensibilidad cruzada a otros fármacos relacionados químicamente.<sup>7</sup> En las reacciones fototóxicas a fármacos o sustancias fotosensibles, la energía proveniente de la radiación UV es absorbida por las moléculas de los agentes fototóxicos, resultando en la formación de radicales libres y otras sustancias con capacidad de causar daño celular.<sup>8</sup> Las lesiones hacen su aparición en las zonas expuestas a la luz solar al poco tiempo de haber tomado el fármaco (entre unos minutos y varias horas), tienen bordes nítidos que simulan quemaduras solares exageradas y revierten espontáneamente a los 2-7 días de haber suspendido el tratamiento, aunque algunos episodios dejan como secuela hiperpigmentación que puede durar varios meses.<sup>6,7,8</sup>

### Reacciones de fotoalergia

Las reacciones fotoalérgicas están basadas en mecanismos inmunológicos y pueden ser provocadas en un pequeño número de individuos que han sido sensibilizados previamente. Se trata de reacciones de hipersensibilidad tipo IV, no dependientes de la dosis: aparecen con pequeñas cantidades de sustancia y dosis pequeñas de radiación.<sup>6,7,8</sup> Precisan un contacto de sensibilización previo con el fármaco y transformación química de éste tras la absorción de fotones de luz UV. La molécula química modificada actúa como un hapteno que tras unirse a las proteínas de la piel adquiere propiedades antigénicas. El alérgeno es presentado a los linfocitos T por las células presentadoras de antígeno, lo que resul-

ta en la activación de las células linfocitarias y la producción de anticuerpos IgE específicos, que se unen a los receptores de membrana de mastocitos y basófilos. La nueva exposición induce la activación celular de los mastocitos subepiteliales y la transmisión de una serie de señales que provocan su degranulación. Esta cascada inmunológica puede tardar varias horas en desencadenarse y éste es el motivo por el que las lesiones fotoalérgicas aparecen a las 24, 48 o hasta 72 horas después de la exposición solar en presencia de la sustancia fotosensibilizante, lo que provoca cuadros de dermatitis, algunos de ellos de aspecto eccematoso. Otra peculiaridad es que las manifestaciones clínicas inician en sitios fotoexpuestos y suelen extenderse a zonas no fotoexpuestas.<sup>6</sup>

A pesar de que sólo el 2% de las reacciones cutáneas adversas son severas, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica, se asocian con aumento importante en la morbilidad y mortalidad con una tasa de, incluso, 30%. El tratamiento de estas afecciones requiere un diagnóstico oportuno y tratamiento a corto y largo plazo, con equipo multidisciplinario y vigilancia constante en una unidad de cuidados intensivos de ser necesario.<sup>9</sup>

La hiperuricemia es un hallazgo de laboratorio frecuente; se ha relacionado con gota y nefropatía por ácido úrico; el tratamiento de elección es el alopurinol porque reduce las concentraciones séricas de ácido úrico y sus manifestaciones clínicas; sin embargo, su administración se ha vinculado con efectos tóxicos, principalmente cutáneos, renales y hepáticos.<sup>10</sup> Las lesiones en la piel son las más comunes y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento, puede manifestarse prurito en las manos, los pies y la cara, pero en ocasiones se generaliza, pudiendo observarse, además, lesiones purpúricas exfoliativas o reacciones compatibles con síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell.<sup>11</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 50 años de edad, trabajaba como campesino (manejaba maquinaria pesada), casado.

Antecedentes de importancia: hipertensión arterial desde hacía un año en tratamiento con telmisartán, hiperuricemia de un mes de diagnóstico en tratamiento con alopurinol a dosis de 300 mg al día. Obesidad con IMC de 36 kg/m<sup>2</sup>. Negó padecer diabetes, alergias o intervenciones quirúrgicas previas.

Inició su dermatosis hacía un mes después de exposición solar por jornadas laborales de aproximadamente 6 a 8 horas al día durante una semana, con vesículas y ampollas en la cara y posterior diseminación a las extremidades superiores y el tronco, asociadas con prurito de intensidad 9/10 y mal estado general. Acudió con médico no dermatólogo quien indicó tratamiento sintomático no especificado sin mejoría y fue referido al área de urgencias de nuestro hospital. Al ingreso se observó una dermatosis diseminada a los cuatro segmentos corporales; en la cabeza afectaba la piel cabelluda, la cara y el cuello con incontables vesículas, ampollas y pústulas sobre una base eritematosa, algunas áreas cubiertas con costras melicéricas. En las extremidades superiores afectaba la cara externa de los brazos, los antebrazos y las manos con vesículas y ampollas tensas de contenido seroso sobre una base de eritema intenso. En el tronco anterior y posterior tenía lesiones de características similares con costras melicéricas. En las extremidades inferiores afectaba los muslos y las piernas con algunas pústulas sobre una base eritematosa. Sin afección de la mucosa ocular, oral y genital, ni adenopatías. **Figura 1**

Sus exámenes de laboratorio reportaron biometría hemática con leucocitos 7.4 mil/ $\mu$ L (sin leucocitosis ni eosinofilia) y pruebas de función



**Figura 1.** Dermatitis fotoalérgica por alopurinol. **A.** Grandes placas de eccema agudo con incontables vesículas y pústulas sobre una base eritematosa y costras melicéricas. **B.** Tronco anterior, antebrazos y manos con vesículas y ampollas tensas de contenido seroso sobre una base de eritema intenso.

hepática normales, electrolitos séricos normales, glucosa 103 mg/dL; deterioro de la función renal:

urea 135 mg/dL, creatinina 4.83 mg/dL, panel viral de hepatitis B, C y VIH negativos. Estudios de complemento: C3 122 mg/dL y C4 21 mg/dL (normales) y anticuerpos antinucleares y anti-DNA negativos. El examen general de orina reportó: color amarillo, pH 6, proteínas < 30 mg/dL, densidad 1.025. No se observaron cilindros, cristales o células inflamatorias. Con base en sus exámenes de laboratorio y datos clínicos se descartó síndrome DRESS porque el paciente tenía una dermatosis de aspecto eczematoso, sin adenopatías, ni eosinofilia y transaminasas normales. No había datos de laboratorio para sospechar enfermedad autoinmunitaria.

Con base en la historia clínica, la exploración física y los estudios de laboratorio se consideró el diagnóstico de reacción adversa a medicamentos del tipo dermatitis fotoalérgica grave asociada con alopurinol con lesión renal aguda, por lo que ingresó a hospitalización a cargo del servicio de Dermatología y tratamiento conjunto con Medicina interna.

Como parte de su protocolo de estudio se realizó biopsia de piel en sacabocado e iniciamos tratamiento sistémico con hidrocortisona intravenosa a dosis de 100 mg cada 6 horas, fomentos secantes con baño coloidal y debido a que tenía costras melicéricas, se prescribió tratamiento antibiótico con ceftriaxona a dosis de 1 g al día. Por parte del servicio de Medicina interna se estableció control de líquidos y electrolitos, con soluciones parenterales tipo Hartmann conservando volúmenes urinarios de 1 mL/kg/min.

Fue valorado por el servicio de Nefrología donde se solicitó un ultrasonido renal que reportó aumento en la ecogenicidad, riñón derecho de 9.5 cm e izquierdo de 9 cm en diámetros mayores, pérdida de la relación corticomedular, compatibles con cambios crónicos, sin datos de obstrucción. Con anticuerpos antinucleares, anti-DNA y complemento normales, por lo que

se consideró nefropatía crónica asociada con obesidad y probables cristales de uratos. No se realizó biopsia renal por representar mayor riesgo que beneficio.

A los 48 horas de iniciado el tratamiento el paciente tuvo alivio del prurito y del eritema, sin nuevas lesiones cutáneas.

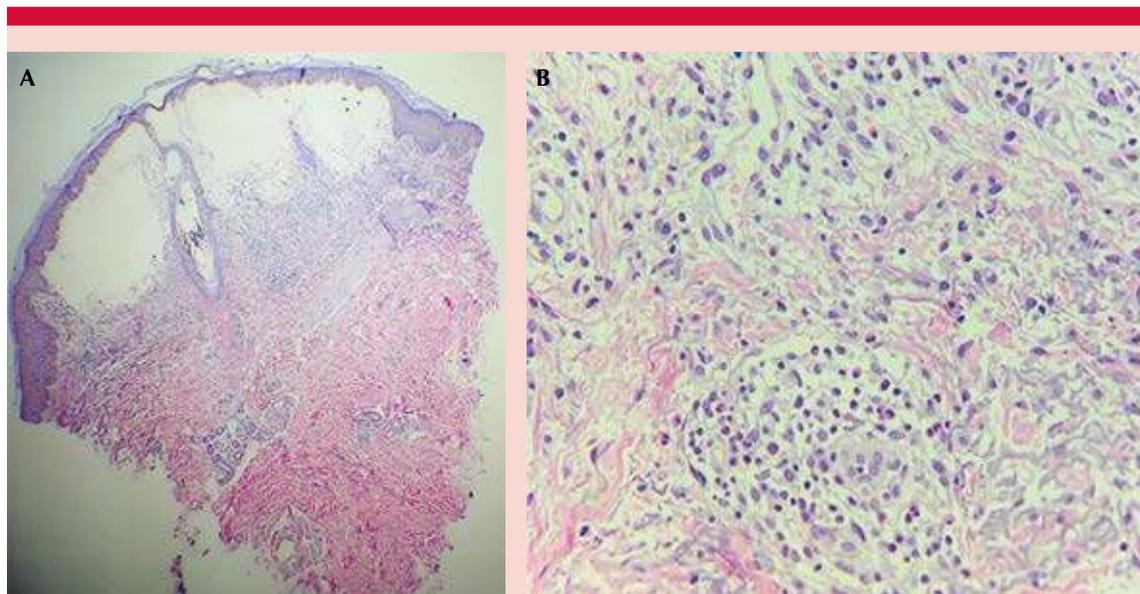
A la histopatología se observó dermatitis espongíotica grave con ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio de eosinófilos, histiocitos y linfocitos en la dermis superficial, compatible con reacción adversa a medicamentos, con lo que se realizó la correlación clínica, epidemiológica e histológica de dermatitis fotoalérgica grave asociada con alopurinol (**Figura 2**). No se realizó inmunofluorescencia porque no se contaba con ella.

Estuvo 10 días hospitalizado con el tratamiento mencionado, cuidados de la piel, control de

líquidos y electrolitos con mejoría clínica, por lo que egresó con esquema de reducción de esteroide para seguimiento a la consulta externa de Dermatología. Al mes fue valorado con estudios de laboratorio de control; en ese momento recibía 10 mg al día de prednisona; clínicamente se observó con alivio de su dermatosis, sin nuevas lesiones cutáneas, por que se suspendió la prednisona (**Figura 3**). Fue egresado del servicio de Dermatología para continuar tratamiento por el de Nefrología por persistencia de la elevación de creatinina (creatinina 1.9 mg/dL, urea 40 mg/dL).

## DISCUSIÓN

Los fotosensibilizantes pueden administrarse por vía tópica, sistémica o ambas y comportarse como tóxicos dando lugar a una reacción fototóxica, o como antígenos provocando una reacción fotoalérgica.<sup>12</sup> La sospecha de una reacción de fotosensibilidad requiere una historia clínica meticulosa de los antecedentes médicos



**Figura 2.** Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina. **A.** Dermatitis espongíotica grave con ampolla subepidérmica (10x). **B.** Infiltrado inflamatorio, eosinófilos, histiocitos y linfocitos en la dermis superficial (40x).



**Figura 3.** Dermatitis fotoalérgica por alopurinol. Evolución de la dermatosis a las seis semanas de tratamiento.

y exploración física, que darán las claves para el diagnóstico adecuado y permitirán identificar el probable agente causal.<sup>13</sup>

Las medidas terapéuticas primarias incluyen suspender el probable agente causal e iniciar tratamiento sintomático, cuidados de la piel, fomentos secantes, antihistamínicos, esteroide tópico o ciclo corto de esteroides sistémicos de ser necesarios. En ciertos casos los pacientes pueden estar tomando más de un medicamento, por lo que deben suspenderse los que impliquen mayor riesgo de fotosensibilidad. El retiro del fármaco causal no siempre es posible, por lo que deben implementarse medidas preventivas secundarias, como: evitar la exposición a la luz solar, usar ropa protectora y protectores solares de amplio espectro.<sup>14</sup>

En el diagnóstico de trastornos de fotosensibilidad, de contar con el recurso, lo ideal es realizar la fotopueba que tiene como objetivo

determinar la sensibilidad o las reacciones anormales de la piel de un sujeto frente a la radiación ultravioleta y luz visible.<sup>15</sup> La principal técnica de investigación para diagnosticar la fotoalergia o reacciones fototóxicas es la prueba de fotoparche, aunque no se usa comúnmente o no siempre se tiene al alcance, como en nuestro hospital. En el diagnóstico de dermatitis de contacto fotoalérgica, la prueba de fotoparche se realiza mediante la aplicación de los fotoalergenos de sospecha en la espalda en dos conjuntos y posterior lectura de la reacción.<sup>16,17</sup> Otros métodos disponibles actualmente son la prueba de fotopricks, el fotorrayado e iluminación intracutánea.<sup>18</sup>

Uno de los fármacos con mayor implicación en la aparición de estas reacciones es el alopurinol, éste es un fármaco barato, útil y efectivo en el tratamiento de la hiperuricemia, por lo que su administración es amplia en la actualidad; sin embargo, debido al riesgo potencial de efectos adversos, debe prescribirse de forma racional, a

las dosis apropiadas y bajo indicaciones precisas y justificadas.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

Nuestra población mexicana día a día manifiesta enfermedades crónico-degenerativas en las que es necesario administrar medicamentos a largo plazo que son potencialmente fotosensibles, por lo que estos efectos deben ser conocidos por los médicos con la finalidad de que los pacientes sean advertidos ante la posibilidad de estos efectos secundarios en la piel y aconsejar las medidas de fotoprotección, como evitar la exposición directa a la luz solar, así como para hacer uso de la fotoprotección (física y química) adecuada. Si se toman medidas de protección solar a tiempo, a menudo no es necesario suspender los tratamientos porque en ciertas ocasiones suspender un medicamento implica agregar otros de mayor costo y con otros efectos adversos.

## REFERENCIAS

- Balakirski G, Merk HF. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnostic. *Cutan Ocul Toxicol* 2017; 36 (4): 307-316. doi. 10.1080/15569527.2017.1319379.
- Drucker A, Rosen C. Drug-induced photosensitivity. Culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf* 2011; 34 (10): 821-837.
- Alonzo P, Coutte M. Fotoalergia y fototoxia. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000; 9 (3).
- Jamal M. Factors affecting the development of adverse drug reactions. *Saudi Pharmaceutical J* 2013; 22: 83-94.
- Marzano A, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. *Eur J Intern Med* 2015; 28: 17-24.
- Bonet R, Garrote A. Farmacoterapia y exposición solar. *Offarm* 2011; 30 (4).
- Rehan M, Gupta A, Ahmad A, Iqbal J, et al. Molecular mechanisms of drug photodegradation and photosensitization. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 768-82. doi. 10.2174/1381612822666151209151408.
- Lugovic-Mihic L, Duvancic T, Fercek I, Vukovic P, et al. Drug induced photosensitivity - a continuing diagnostic challenge. *Acta Clin Croat* 2017; 56 (2): 277-283. doi. 10.20471/acc.2017.56.02.11.
- Seagrave Z, Bamba S. Adverse drug reactions. *Dis Mo* 2017; 63 (2): 49-53. doi. 10.1016/j.disamonth.2016.09.006.
- Méndez F, García L, Orozco R. Eritrodermia como presentación del síndrome de DRESS asociado a alopurinol. Comunicación de un caso. *Dermatología Rev Mex* 2010; 54 (2): 104-107.
- Pila R, Vazquez L, Pérez C. Reacción adversa por alopurinol, reporte de un caso. Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Camagüey. Cuba.
- Sierra-Talamantes C, Zaragoza V, Esteve A, Fornés B, et al. Reacciones de fotosensibilidad de origen exógeno: fototoxia y fotoalergia. *Enferm Dermatol* 2015; 9: 10-18.
- Page E. Reacciones de fotosensibilidad. Manual MSD, versión para público en general, 2019.
- Lugović L, Šitum M, Ožanić-Bulić S, Sjerobabski-Masneć I. Phototoxic and photoallergic skin reactions. *Coll Antropol* 2007; 31 (Suppl 1): 63-7.
- Mackenzie LA. The analysis of ultraviolet radiation doses required to produce erythral responses in normal skin. *Br J Dermatol* 1983; 108: 1-9. doi. 10.1111/j.1365-2133.1983.tb04572.x.
- Zeeli T, David M, Trattner A. Photopatch tests: any news under the sun? *Contact Dermatitis* 2006; 55 (5): 305-7. doi. 10.1111/j.1600-0536.2006.00787.x
- Rünger TM, Lehmann P, Neumann NJ, Matthies C, et al. Recommendations for a photo-patch test standard series by the German speaking study group "Photopatch-Test". *Hautarzt* 1995; 46 (4): 240-3. doi. 10.1007/s001050050247.
- Scheinfeld NS, Chernoff K, Derek-Ho MK, Liu YC. Drug induced photoallergic and phototoxic reactions – an update. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 (3): 321-40. doi. 10.1517/14740338.2014.885948.
- Rodríguez A, Arenas E, Catanedo JP, Hernández D, et al. Síndrome de hipersensibilidad por alopurinol. Informe de dos casos clínicos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (2): 261-4.