

Hiperpigmentación inducida por levofloxacin



Levofloxacin-Induced Hyperpigmentation

Sr. Director:

Entre los efectos secundarios cutáneos derivados del uso de fármacos en la práctica clínica destacan, por su frecuencia, los provocados por antibióticos. Así, podemos encontrar, por ejemplo, cambios pigmentarios en la piel o mucosas tras el uso de minociclina. Sin embargo, es excepcional relacionar estos cambios con otros antibióticos. Presentamos un caso atípico de un paciente con lesiones negruzcas en miembros inferiores tras iniciar tratamiento con levofloxacin.

Caso clínico

Varón de 72 años con diagnóstico previo de dermatitis pigmentaria purpúrica (DPP) en piernas confirmado con biopsia, que acudió a consulta por oscurecimiento del color de la piel de los miembros inferiores en los últimos 10 meses. El paciente había sido intervenido para colocación de una prótesis de hombro derecho dos años antes y debido a una infección de la misma, estaba recibiendo tratamiento con levofloxacin desde hacía varios meses. Refería que el cambio de la coloración apareció a las pocas semanas del inicio de la medicación. En la exploración física se observó una pigmentación muy llamativa negruzca, grisácea, difuminada, distribuida de forma bilateral y simétrica en cara anterolateral de ambas piernas, desde rodillas hasta dedos, sin afectar a las plantas de los pies (fig. 1). Las mucosas estaban respetadas. Los pulsos a nivel distal estaban conservados y no se objetivaron otros signos de isquemia.

La biopsia mostró un extenso depósito de macrófagos con citoplasma pardo granular, refringente, en la dermis superficial y media y un infiltrado inflamatorio linfocitario focal, con algún hematíe extravasado. La tinción de Perls resultó fuertemente positiva en el interior de los macrófagos (fig. 2a, b). Las tinciones de von Kossa y Fontana Masson fueron negativas.

Se suspendió el tratamiento con levofloxacin y la mejora de la pigmentación fue llamativa. A los cuatro meses ya presentaba su pigmentación basal (fig. 3).



Figura 1 Pigmentación negruzca, de bordes irregulares, bilateral y simétrica en cara anterolateral de ambas piernas.

Discusión

Se ha asociado la toma de quinolonas con determinados efectos secundarios a nivel cutáneo. En concreto, el levofloxacin puede producir casos de fototoxicidad, necrólisis epidérmica tóxica¹, síndrome de DRESS², exantema fijo medicamentoso³ o cuadros de vasculitis leucocitoclástica⁴, entre otros. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha relacionado el uso de levofloxacin con trastornos pigmentarios.

Hasta ahora, los casos con lesiones similares a las que presenta nuestro paciente se han atribuido prácticamente de forma constante a la minociclina, que puede producir trastornos de pigmentación hasta en el 50% de los casos en tratamientos prolongados^{5,6}. Únicamente hemos encontrado referencias a dos pacientes con lesiones negruzcas y azuladas, muy similares a nuestro caso, con levofloxacin como agente responsable. Uno de ellos tenía también afectados el dorso de las manos, además de las piernas. En ambos casos, la histología fue superponible a la nuestra y mejoraron tras la suspensión de levofloxacin^{7,8}. Existe, además, un caso prácticamente idéntico al nuestro, producido por pefloxacin con reaparición del cuadro tras exposición posterior a norfloxacin⁹.

El paciente que presentamos tenía una DPP ya diagnosticada previamente que empeoró tras el inicio del

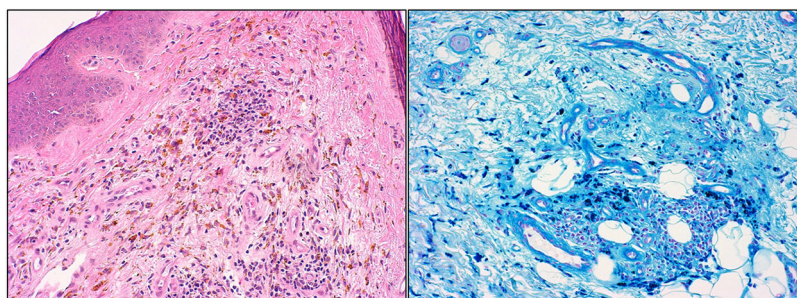


Figura 2 a) H/E 20 x. Áreas de dermis más profundas con abundantes siderófagos. Citoplasma con contenido pardo-dorado granular, débilmente refringente. b) Tinción de Perls (hierro): positiva, observándose un citoplasma azulado, granular en el interior de los macrófagos.

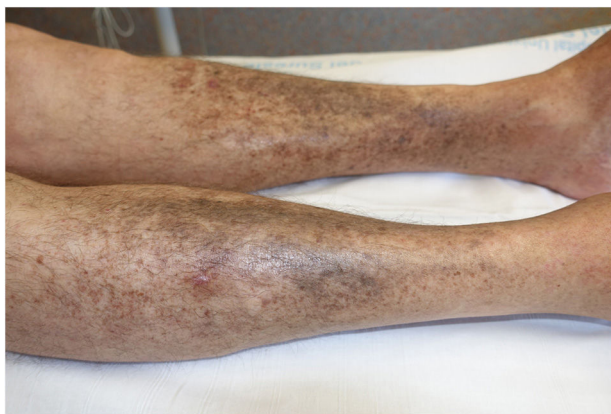


Figura 3 Mejoría significativa con disminución de la intensidad de pigmento tras la suspensión de levofloxacino.

tratamiento. No hemos encontrado ningún caso publicado de DPP secundaria al uso de levofloxacino u otras quinolonas que pudiera justificar este empeoramiento. Además, en la biopsia el pigmento de Perls está localizado exclusivamente en el interior de los macrófagos y no en el estroma, como debería esperarse en las DPP. Por ello, creemos que el proceso actual es independiente a su DPP de base y se debe al levofloxacino fundamentalmente.

Consideramos que nuestro caso es interesante porque se asemeja a la pigmentación que ocurre típicamente por minociclina, pero sin serlo. El mecanismo por el cual se producen estos cambios en la piel no está bien dilucidado. En el caso de la minociclina el pigmento de los macrófagos no se sabe con exactitud a qué material corresponde. Dependiendo del tipo de pigmentación (hay descritos tres tipos distintos) a nivel histológico se han observado gránulos dérmicos libres o bien en el interior de los macrófagos que contienen hierro y melanina (tiñéndose con tinción de Perls y/o Masson Fontana, respectivamente). Incluso se ha descrito la tinción positiva con von Kossa (compuestos cálcicos)¹⁰. Por lo tanto, se postula que podría corresponder al depósito de metabolitos del medicamento formado por distintos componentes, quelantes de hierro en los melanófagos o también, un posible aumento de la producción de melanina intracelular⁷. En el caso del levofloxacino existen muy pocos casos como para poder establecer conclusiones. En los dos casos previos y en el nuestro la tinción de Perls resultó positiva y en el caso de Garval et al., también resultó positiva la de Masson Fontana⁷. En cambio, en el nuestro fue negativa, al igual que la tinción von Kossa (no descrita en ninguna de las publicaciones previas). Sería interesante poder estudiar más casos para poder establecer alguna conclusión al respecto.

Conclusión

Presentamos un caso excepcional de pigmentación llamativa como consecuencia de la toma de levofloxacino. Resaltamos la importancia de considerar los cambios en la medicación habitual de nuestros pacientes a la hora de estudiar posibles lesiones cutáneas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Ángel Fernández Flores, por su interesante aportación al caso y su generosidad.

Bibliografía

1. Uzun R, Yalcin AD, Celik B, Bulut T, Yalcin AN. Levofloxacin induced toxic epidermal necrolysis: successful therapy with omalizumab (Anti-IgE) and pulse prednisolone. *Am J Case Rep.* 2016;17:666–71.
2. Charfi O, Lakhoua G, Sahnoun R, Badri T, Daghfous R, El Aidli S, et al. DRESS syndrome following levofloxacin exposure with positive patch-test. *Therapie.* 2015;70:547–9.
3. Ben Fredj N, Aouam K, Chaabane A, Braham D, Boughattas NA. Fixed drug eruption: levofloxacin, another culprit drug. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:775–7.
4. Blyth DM, Markelz E, Okulicz JF. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with levofloxacin therapy. *Infect Dis Rep.* 2012;4:e11.
5. Hanada Y1, Berbari EF, Steckelberg JM. Minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation in an orthopedic patient population. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofv107.
6. Gauer CC, Michelena HI. Blue-black eyes and legs. *Lancet.* 2015;385:452.
7. Garval E, Vuiblet V, Durlach A, Perceau G, Anuset D, Bernard P. Skin pigmentation induced by meropenem and levofloxacin. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144:793–8.
8. López-Pestaña A, Tuneu A, Lobo C, Zubizarreta J, Eguino P. Blue-black pigmentation of legs and arms in a 68-year-old woman. *Arch Dermatol.* 2007;143:1441–6.
9. Le Cleach L, Chosidow O, Peytavin G, Berry JP, Boisnic S, Le Charpentier Y, et al. Blue-black pigmentation of the legs associated with pefloxacin therapy. *Arch Dermatol.* 1995;131:856–7.
10. Fernandez-Flores A, Nguyen T, Cassarino DS. Mucocutaneous hyperpigmentation in a patient with a history of both minocycline and silver ingestion. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:916–9.

M. Castellanos-González^{a,*}, M.L. González Morales^b
y J. González-Granda Villalobos^c

^a *Departamento de Dermatología, Hospital del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España*

^b *Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España*

^c *Traumatología, Hospital del Sureste, Arganda del Rey Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.castellanos.gonzalez@gmail.com (M. Castellanos-González).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.04.010>

0001-7310/

© 2019 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.