

Dermatitis IgA lineal secundaria a vancomicina: descripción de un caso

HERNÁNDEZ-GUÍO A¹, BERNABEU-MARTÍNEZ MA¹, MARTÍNEZ-LAZCANO MT¹, VERA-ÁLVAREZ S²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Dermatología

Hospital General Universitario San Juan de Alicante. Alicante (España)

Fecha de recepción: 12/04/2018 - Fecha de aceptación: 24/05/2018

RESUMEN

Introducción: La vancomicina es uno de los antibióticos más antiguos utilizados para el tratamiento de infecciones por gram positivos. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan la ototoxicidad, nefrotoxicidad, el "síndrome del hombre rojo" y la toxicidad hematológica. Sin embargo, es importante conocer otros efectos secundarios menos conocidos y excepcionales, como es el caso de la dermatitis IgA lineal.

Presentamos el caso de un paciente con infección de prótesis de cadera que desarrolló dermatitis IgA lineal secundaria a vancomicina.

Descripción del caso: Varón de 84 años con infección de herida quirúrgica por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina secundaria a artroplastia de cadera, que inició tratamiento con vancomicina. Tras 10 días de tratamiento,

el paciente debutó con una erupción ampollosa generalizada, con morfología anular o "en collar de perlas" que comenzó en la zona del periné y se extendió al resto del tronco y extremidades. Tras valoración por el Servicio de Dermatología y ante sospecha de dermatitis IgA lineal secundaria a vancomicina se suspendió tratamiento, cesando la aparición de nuevas lesiones y produciéndose mejoría paulatina de las existentes, dejando erosiones e hiperpigmentación residual. El diagnóstico se confirmó mediante técnica de inmunofluorescencia directa en biopsias cutáneas.

Conclusión: Dado que vancomicina es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica y que la dermatitis IgA lineal es un efecto adverso poco conocido pero potencialmente grave, su conocimiento es crucial para un diagnóstico precoz y reducir la morbi-mortalidad asociada.

Palabras clave: Dermatitis bullosa IgA lineal, efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos, vancomicina, hipersensibilidad a las drogas, enfermedades cutáneas vesiculoampollosas, antibacterianos.

Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report

SUMMARY

Introduction: Vancomycin is one of the oldest antibiotics used for the treatment of gram positive infections. The most frequent adverse effects found are nephrotoxicity, ototoxicity, "Red man syndrome" and hematologic toxic effects. Although it is important to know other adverse effects less known and exceptional, such as linear IgA bullous dermatosis.

We present a case of infection of a hip prosthesis that developed linear IgA bullous dermatosis due to vancomycin.

Case presentation: An 84-year-old male developed a surgical wound infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* secondary to hip arthroplasty, which started treatment with intravenous vancomycin. After 10 days of treatment, he presented with a generalized vesiculobullous eruption, with vesicles annularly arranged in a "string of pearls", that began in the perineal area and spread to the rest of the trunk and extremities. After evaluation by the Der-

matology Service and in the case of suspected linear IgA dermatosis secondary to vancomycin, treatment was discontinued, the appearance of new lesions ceasing and gradual improvement of existing ones, leaving erosions and residual hyperpigmentation. The diagnosis was confirmed by direct immunofluorescence technique in skin biopsies.

Conclusion: Because vancomycin is a drug widely used in clinical practice and linear IgA bullous dermatosis is a little known, but potentially, serious adverse effect, its knowledge is crucial for an early diagnosis and to reduce the associated morbidity and mortality.

Key Words: Linear IgA bullous dermatosis, drug-related side effects and adverse reactions, vancomycin, drug hypersensitivity, skin diseases, vesiculobullous, anti-bacterial agents.

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es uno de los antibióticos más antiguos utilizados para el tratamiento de infecciones por gram positivos. Su amplia utilización hace que los clínicos estén muy familiarizados con las reacciones adversas más frecuentes: ototoxicidad, nefrotoxicidad, "síndrome del hombre rojo" y toxicidad hematológica¹. Sin embargo, es importante conocer otros efectos secundarios menos conocidos y excepcionales, como es el caso de la dermatosis IgA lineal (DAL), con muy pocos casos publicados en la literatura².

Presentamos el caso de un paciente con infección de prótesis de cadera que desarrolló DAL secundaria a vancomicina.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 84 años, sin alergias conocidas, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia vascular e implante de prótesis de cadera, cuyo tratamiento habitual era valsartán, trazodona, ácido acetil salicílico, lorazepam, omeprazol, simvastatina y levodopa/carbidopa.

Ingresó por infección del tracto urinario que se trató con ertapenem. Ante evolución tórpida y sospecha de infección de herida quirúrgica secundaria a artroplastia de cadera reciente, se tomaron muestras de la herida, aislándose *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina e iniciándose tratamiento con vancomicina 1 gramo/12 horas. Los parámetros analíticos estaban dentro de la normalidad.

El Servicio de Farmacia inició monitorización farmacocinética de vancomicina. A los 6 días el paciente presentó deterioro de la función renal, alcanzándose una concentración plasmática en valle de 39,0 µg/mL, superior al rango terapéutico objetivo (15-20 µg/mL), por lo que se reajustó la pauta logrando niveles terapéuticos (14,8 µg/mL).

Tras diez días en tratamiento con vancomicina el paciente debutó con una erupción ampollosa generalizada que comenzó en la zona del periné, extendiéndose al resto del tronco y extremidades (Figura 1).

Presentó vesículas y ampollas tensas sobre base eritematosa, de contenido seroso y morfología anular o en "collar de perlas", levemente pruriginosas, así como lesiones sangrantes en mucosa oral, iniciándose tratamiento tópico con pomada protectora y corticoides intravenosos. Ante sospecha de pénfigo y respuesta inadecuada al tratamiento, se derivó a Der-

matología que ante sospecha de DAL, suspendió vancomicina y pautó curas con povidona yodada y mupirocina tópica (Figura 2). No aparecieron nuevas lesiones tras la retirada de vancomicina y se observó una desaparición paulatina de las existentes, dejando erosiones e hiperpigmentación residual.

Se remitieron dos biopsias cutáneas a Anatomía Patológica para estudio histológico e inmunofluorescencia directa (IFD), las cuales revelaron positividad lineal con IgA en membrana basal epidérmica, no detectándose otros marcadores, confirmándose el diagnóstico de DAL. Además se solicitó despistaje de déficit enzimático de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa previo al inicio de tratamiento con dapsona.

Al mes del ingreso el paciente desarrolló una cistitis enfisematosa que derivó en sepsis y fallo multiorgánico, produciéndose la muerte.

Este caso se ha notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

DISCUSIÓN

La DAL es una enfermedad ampollosa mediada inmunológicamente caracterizada por la presencia de ampollas subepidérmicas y depósitos lineales de IgA en la unión dermoepidérmica³.

La etiología más común es idiopática, apareciendo más frecuentemente en adultos mayores de sesenta años aunque existen casos descritos en niños ("enfermedad crónica ampollosa de la infancia")^{4,5}. También se ha asociado a enfermedades (infecciones, neoplasias linfoides, enfermedades autoinmunes)^{3,4,6}, así como a exposición a fármacos, siendo la vancomicina el agente implicado con mayor frecuencia, seguido de antibióticos beta-lactámicos, sulfasalazina, amiodarona, furosemida y litio, entre otros⁵⁻⁷.

El diagnóstico es histológico, inmunológico y clínico. En el estudio histológico aparece un infiltrado rico en neutrófilos. La IFD es el *gold standard* observándose un depósito lineal de IgA a lo largo de la membrana basal característica que permite establecer el diagnóstico diferencial con patologías con manifestaciones clínicas similares (dermatitis herpetiforme, pénfigo ampollosa)^{4,6}.

La clínica es heterogénea y la mayoría de los casos presentan una placa eritematosa con ampollas en distribución anular, conocida como "collar de perlas", característica aunque no patognomónica de la enfermedad, tal y como sucedió en nuestro paciente^{4,5}. La lesiones se localizan preferente-

Figura 1. Erupción ampollosa

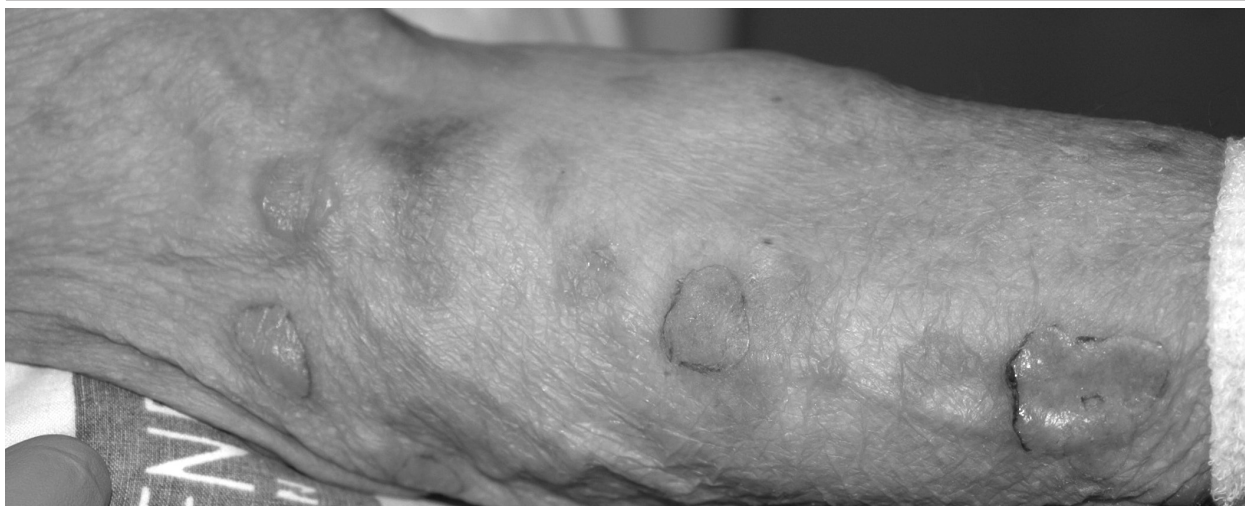


Figura 2. Secuencia temporal de la clínica e inicio y retirada del fármaco

Día 1 Ingreso:
Ácido acetil salicílico 100 mg/24h oral. Ácido fólico 5 mg/24h oral. Bromuro ipratropio 5 mcg/24h inhalado. Salmeterol/fluticasona 50/500 mcg/12h inhalado. Cianocobalamina 1mg/24h intramuscular. Levodopa/carbidopa 100/25 mg/6h oral. Buprenorfina 35 mcg/h parche/72h transdérmico. Omeprazol 20 mg/24h oral. Paracetamol 1 g/8h iv alternando con metamizol 2 g/8h iv. Metoclopramida 10 mg/8h iv (si náuseas o vómitos). Ertapenem 1 g/24h iv. Trazodona 100 mg/24h oral (cena). Lorazepam 1 mg/24h oral (resopón). Clometiazol 192 mg/24h oral si insomnio. Tiaprida 50 mg/24h iv si agitación.
Día 11: Infección herida (SAMR)
Se añade vancomicina 1 g/12h iv. Resto tratamiento igual. <i>Parámetros analíticos:</i> Urea=15 mg/dl Cr=0,59 mg/dl FG>60 ml/min
Día 17: Niveles vancomicina supratrapéuticos
Se suspende vancomicina. Resto tratamiento igual. <i>Parámetros analíticos:</i> Concentración plasmática (Cp) vancomicina=39 mcg/ml Urea=23 mg/dl Cr=1,27 mg/dl FG=54 ml/min
Día 19: Normalización vancomicina
Se mantiene suspendida la vancomicina. <i>Parámetros analíticos:</i> Cp vancomicina=20 mcg/ml Urea=21 mg/dl Cr=1,21 mg/dl FG=57 ml/min
Día 20: Reinicio vancomicina
Se añade vancomicina 750 mg/24h iv.
Día 21: Aparición lesiones
Se añade: Pomada protectora Askina® Barrier. Cream perilesional+metilprednisolona 60 mg/24h iv. Resto tratamiento igual. <i>Parámetros analíticos:</i> Cp vancomicina=14,8 mcg/ml
Día 24: Suspensión vancomicina
Se añade: Curas lesiones con mupirocina tópica+povidona yodada tópica. Meropenem 1 g/12h iv. Se suspende vancomicina y ertapenem. Resto tratamiento igual.

mente en tronco, extremidades y zonas acras³. La afectación de mucosas aparece descrita en el 40% de casos de DAL por fármacos^{3,7}. El paciente presentó afectación sangrante de la mucosa oral.

El tiempo de aparición de las lesiones descrito varía entre 1 y 15 días tras el inicio del fármaco causal^{3,5}; en el presente caso la clínica empezó tras 10 días de tratamiento con vancomicina. Asimismo, se describe el cese de formación de nuevas lesiones y mejoría de las existentes entre 24-72 horas tras la retirada del fármaco, como ocurrió en nuestro caso^{3,6}. La mejoría completa de las lesiones se alcanza aproximadamente a los 2 meses de suspender el fármaco³. En el caso estudiado se observó una clara mejoría sin llegar a la resolución definitiva.

Se estableció la relación causal de DAL secundaria a vancomicina mediante el algoritmo de Naranjo⁸ resultando una puntuación de 8 (imputabilidad probable). Este hecho, junto con la secuencia temporal de la clínica e inicio y retirada del fármaco, nos llevaron a establecer como probable agente causal la vancomicina. Además se revisó la medicación concomitante, sin hallar otra relación consistente con el desarrollo de la DAL (Figura 2).

En nuestro caso se obtuvieron niveles supratrapéuticos de vancomicina, lo que podría hacer pensar en una correlación entre DAL y concentraciones de vancomicina elevadas. Sin embargo, se han reportado casos de DAL con niveles terapéuticos e incluso tras dosis única de vancomicina. Aunque no existe una evidencia firme, parece que la aparición, extensión y gravedad de las lesiones no son concentración-dependiente^{9,10}.

En la DAL inducida por fármacos, la principal medida es la retirada del fármaco^{5,6,11}. En casos graves se recomienda utilizar dapsona o sulfapiridina como primera elección, junto con corticoides^{4,7,11}. En nuestro caso la suspensión de vancomicina se retrasó 3 días, debido a la sospecha inicial de pénfigo. No se requirió tratamiento con dapsona dada la pronta mejoría de las lesiones tras suspensión de vancomicina.

Dado que vancomicina es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica y que la DAL es un efecto adverso poco conocido pero potencialmente grave, su conocimiento es crucial para un diagnóstico precoz y reducir la morbi-mortalidad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruniera FR, Ferreira FM, Savioli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(4):694-700.
2. Minhas JS, Wickner PG, Long AA, Banerji A, Blumenthal KG. Immune-mediated reactions to vancomycin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(6):544-53.
3. Hernández N, Borrego L, Soler E, Hernández J. Dermatitis ampollosa inducida por inmunoglobulina A lineal con clínica de síndrome DRESS por sulfasalazina. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2013;104(4):343-6.
4. Martínez-Barranca M, Herrera-Saval A, Fernández-Crehuet J, Villar J, Camacho Martínez F. Dermatitis IgA lineal asociada a vancomicina. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2004;32(5):215-7.
5. Selvaraj PK, Khasawneh FA. Linear IgA bullous dermatitis: a rare side effect of vancomycin. *Ann Saudi Med.* 2013;33(4):397-9.
6. Nasr J, Ammoury A, Chouairy C, Mégarbané H, El Habr C. Drug-induced linear IgA bullous dermatitis simulating toxic epidermal necrolysis. *J Med Liban.* 2014;62(3):176-9.
7. Rodríguez L, Forero OL, Olivares L, Candiz ME, Maronna E. Dermatitis por IgA lineal vinculada a fármacos. *Dermatol Argent.* 2017;23(1):42-5.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
9. Zenke Y, Nakano T, Eto H, Koga H, Hashimoto T. A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatitis and IgA antibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin-332. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):965-9.
10. Walsh SN, Kerchner K, Sangüeza OP. Localized palmar vancomycin-induced linear IgA bullous dermatitis occurring at supratherapeutic levels. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):603-4.
11. Choudhry SZ, Kashat M, Lim HW. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatitis demonstrating the isomorphic phenomenon. *Int J Dermatol.* 2015;54(11):1211-3.