

SÍNDROME DE NICOLAU

EDWIN A. RODRÍGUEZ ARIAS¹, MARÍA FERNANDA SOLA¹, LOREA DE ARZA POCHYLAK¹,
MARÍA FLORENCIA MOLINA¹, SANTIAGO ARANA¹, CARMEN T. ALFARO²

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina

Resumen El síndrome de Nicolau es una complicación infrecuente de la aplicación parenteral de diversos fármacos. Se caracteriza por la aparición de dolor, seguido de edema, eritema y luego una placa necrótica. Se reporta el caso de un hombre de 31 años que presenta este síndrome luego de la aplicación de penicilina benzatínica intramuscular. La biopsia apoyó el diagnóstico. Recibió tratamiento con enoxaparina y cilostazol con posterior mejoría.

Palabras clave: síndrome de Nicolau, embolia cutis medicamentosa, dermatitis livedoide, penicilina, efecto adverso

Abstract Nicolau syndrome

Nicolau syndrome is a rare complication of the parenteral application of various drugs. It is characterized by the appearance of pain, followed by edema, erythema, and then a necrotic plaque. We present the case of a 31-year-old male with this syndrome, after the application of intramuscular benzathine penicillin. The diagnosis was supported by the biopsy. He received treatment with enoxaparina and cilostazol with subsequent improvement.

Key words: Nicolau syndrome, drug skin embolism, livedoid dermatitis, penicillin, adverse effect.

El síndrome de Nicolau, también llamado embolia cutis medicamentosa y dermatitis livedoide, se caracteriza por necrosis de varias capas de la piel, afectando generalmente la zona cutánea, a veces la subcutánea e incluso llegando a comprometer el tejido muscular, en el sitio de aplicación de múltiples fármacos por vía parenteral¹.

Se reporta un caso de síndrome de Nicolau secundario a la aplicación de penicilina benzatínica intramuscular, con buena respuesta al tratamiento con enoxaparina y cilostazol. Nuestro objetivo es contribuir a la casuística y conocimiento de esta rara entidad y revisar aspectos elementales como la patogénesis, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento.

Caso clínico

Hombre de 31 años con antecedentes de consumo de alcohol, tabaco, cocaína inhalada, tuberculosis pulmonar tratada, nefrectomía izquierda y esplenectomía post-traumática. Consultó al servicio de urgencias por cuadro de una semana de

evolución que inició inmediatamente posterior a la aplicación intramuscular de penicilina por contacto sexual con pareja con sífilis, caracterizado por dolor en región glútea derecha que irradiaba hasta pie, con posterior aparición de dermatosis purpúrica relacionada con sitio de inyección, siendo una lesión tipo placa configurada en forma anular, con bordes irregulares y distribución racemosa que medía 15 centímetros (cm), con piel sana en su interior (Fig. 1A). También presentaba una pequeña escara escrotal y una extensa lesión plantar derecha de aspecto livedoide desde la zona talar hasta la punta de los dedos que no respetaba margen estricto (Fig. 1B).

Se realizó ecografía del glúteo mayor, que mostró pérdida del patrón fibrilar heterogéneo, aumento del espesor del mismo a nivel de su tercio medio de aspecto edematoso, además de edema del tejido celular subcutáneo (TCS); en región plantar homolateral y en escroto edema de TCS. En el laboratorio presentó leucocitosis de $13.7 \times 10^9/L$, proteína C reactiva de 3.2 mg/dL (normal hasta 0.5 mg/dL), que se interpretaron como reactantes de fase aguda, también aumento de transaminasas con aspartato aminotransferasa de 175 UI/L (normal hasta 32), alanino aminotransferasa de 245 UI/L (normal hasta 33), creatina kinasa con un valor de 2741 UI/L (normal hasta 170) y lactato deshidrogenasa de 2499 UI/L (normal hasta 250) representando compromiso muscular. Se realizaron serologías completas para sífilis, con *venereal disease research laboratory* (VDRL) y anticuerpos treponémicos), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) hepatitis B, hepatitis C, con resultados negativos.

La cronología, las manifestaciones clínicas y la posterior biopsia, respaldaron el diagnóstico de síndrome de Nicolau, para lo cual se inició anticoagulación con enoxaparina 1 mg/kg c/12 hs vía subcutánea, cilostazol 100 mg cada 12 horas y tramadol, por 10 días. Se realizó biopsia de piel de glúteo que evidenció necrosis epidérmica y extensión a epitelio

Recibido: 17-VIII-2022

Aceptado: 25-X-2022

Dirección postal: Edwin A. Rodríguez Arias, Servicio de Clínica Médica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Av. Pte. Arturo U. Illia s/n y Marconi, 1684 El Palomar, Buenos Aires, Argentina
e-mail: edwin2721rodriguez@gmail.com

folicular, con formación de ampolla secundaria a reepitelización, sin vasculitis ni trombosis vascular, vinculable a embolia cutis medicamentosa en fase aguda, hubo franca mejoría con descenso de valores de transaminasas, con aspartato aminotransferasa de 39 UI/L, alanino aminotransferasa de 77 UI/L y creatín kinasa de 167 UI/L (Fig. 2). No se solicitó perfil inmunológico, basados en que nuestro diagnóstico presuntivo inicial no justificaba la búsqueda de otras etiologías.

Se otorgó alta con cilostazol y analgésicos, control ambulatorio a los 3 meses con mejoría del dolor y de las lesiones, quedando en glúteo derecho cicatriz discrómica con presencia de descamación fina (Fig. 1C) y en pie derecho cicatriz discrómica con zonas de descamación gruesas en región de apoyo tarso metatarsiano asociado a mínimas lesiones livedoides en planta del mismo pie (Fig. 1D).

Fig. 1.- A: Glúteo derecho: Dermatitis purpúrica relacionada con sitio de inyección. B: Región plantar de pie derecho: extensa lesión livedoide. C: Lesión glútea derecha de 3 meses de evolución. D: Lesión plantar derecha de 3 meses de evolución

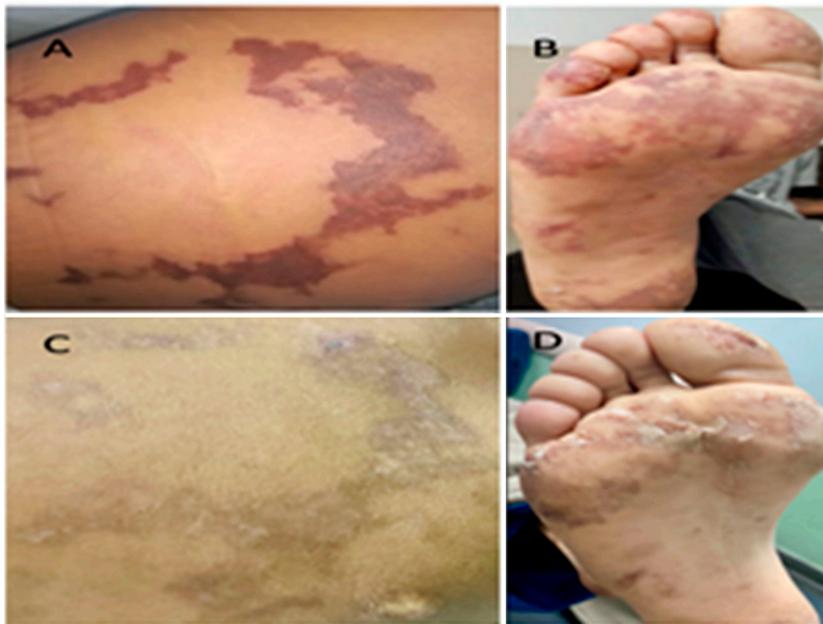
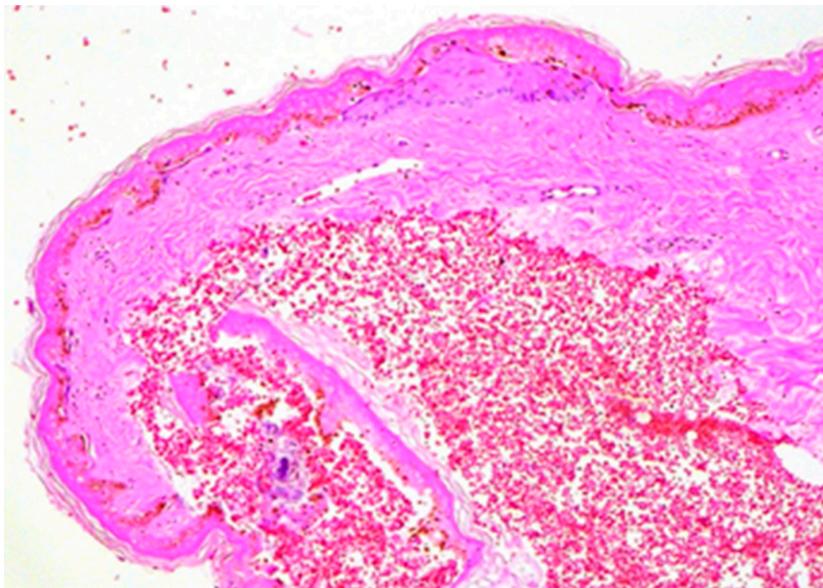


Fig. 2.- Anatomía patológica: (400x) Tinción con hematoxilina y eosina. Sección cutánea con necrosis epidérmica extensa con extensión a epitelio folicular. Formación de ampolla secundaria a re-epitelización. Foco hemorrágico en dermis



Discusión

El síndrome de Nicolau fue descrito por primera vez en la década del 20 por Nicolau y Freudenthal como un efecto colateral de las sales de bismuto, utilizadas para el tratamiento de la sífilis. Este síndrome es una reacción adversa infrecuente que se produce en el sitio de inyección y se caracteriza por dolor intenso inmediato seguido de eritema y una placa hemorrágica con patrón reticular livedoide después de la aplicación de diversos fármacos principalmente vía intramuscular, pero también intravenosa, subcutánea e intra articular¹.

Se han implicado varios fármacos, incluidos los AINES como el diclofenac y el piroxicam, antibióticos como la penicilina, antihistamínicos como la difenhidramina y la hidroxicina, anestésicos locales como la lidocaína, corticosteroides como la triamcinolona y la dexametasona, antipsicóticos como la clorpromazina, vacunas y otros como el interferón, el fenobarbital y la cianocobalamina^{1,2}.

La incidencia es desconocida. Casos secundarios a penicilina parecerían ser más comunes en pacientes pediátricos que en adultos³. En los niños este síndrome parece ser más frecuente, especialmente en menores de 3 años, en los que el fenómeno de embolismo arterial sería más probable debido al menor tamaño de los vasos afectados.

Se plantean varios mecanismos patogénicos. La inyección intra o periarterial de la droga provocaría espasmo e isquemia por daño de la pared vascular. En segundo lugar, la embolia y oclusión por administración inadvertida intraarterial de la droga provocaría la oclusión de pequeñas arterias cutáneas. Tercero, la inyección con perforación de la pared arterial llevaría a la trombosis y posterior necrosis. Por último, la inyección periarterial o peri nerviosa podría inducir vasoespasmo simpático llevando así a la necrosis^{2,4}.

La primera fase clínica es de dolor inmediato después de la inyección; con posterior aparición de lesión primero pálida y luego eritematosa. La segunda fase ocurre de 1 a 3 días después con la aparición de una placa indurada, dolorosa, livedoide. La fase final, entre 5 días y 2 semanas después, se caracteriza por necrosis con posible ulceración y cicatriz^{5,6}.

La biopsia muestra cambios necróticos y trombosis vascular, sin signos de vasculitis. El tipo de vaso afectado y la extensión de la necrosis depende de la profundidad de la inyección¹.

El diagnóstico es eminentemente clínico y la biopsia tendría utilidad si hay dudas diagnósticas²⁻⁷.

Los estudios de imagen permiten evaluar la profundidad de la lesión. Están descritos hallazgos ecográficos similares a los presentados por nuestro paciente, dados por engrosamiento difuso de piel y de TCS⁸.

Otros diagnósticos a tener en cuenta según el cuadro clínico incluyen el compromiso cutáneo por fenómenos

embólicos como la enfermedad cardíaca, ateroembolia e infecciones como la fascitis necrotizante, y además entidades que cursan con púrpura retiforme como las vasculitis, la vasculopatía livedoide, la crioglobulinemia, el síndrome antifosfolípido, la necrosis por warfarina, entre otros¹.

No hay guías que estandaricen los diferentes tratamientos disponibles. Se indican según cada caso analgésicos, antibióticos, corticoides tópicos y sistémicos, anticoagulación, vasodilatadores y cámara hiperbárica. Pueden llegar a requerir tratamiento quirúrgico como desbridamiento, injertos y reconstrucción^{5,9}.

Las complicaciones van desde cicatrices cutáneas hasta la muerte. Se describen miositis, infecciones secundarias, atrofia muscular, mionecrosis, insuficiencia renal aguda, síndrome compartimental, isquemia de genitales, periné y recto y por último, lesiones neurológicas como paraplejía, déficit sensitivos y trastornos esfinterianos⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

Algunas medidas serían útiles para prevenir esta entidad: aspirar la aguja antes de inyectar para chequear la ausencia de sangre, el uso de la técnica en Z, sitios de inyección adecuados y con rotación regular, evitar grandes dosis^{5,9}.

El cuadro clínico de nuestro paciente, y la respuesta al tratamiento instaurado coincide con la evolución típica de la enfermedad descrita en la literatura.

En conclusión, este síndrome representa un desafío diagnóstico por su baja incidencia, por las manifestaciones clínicas variables y por la asociación con un acto muy común cómo es la aplicación de agentes intramusculares. El tratamiento adecuado temprano puede evitar complicaciones graves como la rabdomiólisis, falla renal, amputación, infección e incluso la muerte. Es importante realizar indicaciones médicas racionales tanto en los fármacos como en las vías de administración.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Tabor D, Bertram CG, Williams AJK, Mathers ME, Biswas A. Nicolau Syndrome (Embolia Cutis Medicamentosa): A Rare and Poorly Recognized Iatrogenic Cause of Cutaneous Thrombotic Vasculopathy. *Am J Dermatopathol* 2018; 40: 212-5.
2. Demircan C, Akdogan N, Elmas L. Nicolau syndrome secondary to subcutaneous glatiramer acetate injection. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020; 1534734620973144. doi: 10.1177/1534734620973144. Online ahead of print.
3. Aktas H, Yilmaz OE, Ertugrul G, Terzi E. Intramuscular diclofenac is a cause of Nicolau syndrome in obese women: An observational study of consecutive ten patients. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13392.
4. Kim DH, Ahn HH, Kye YC, Choi JE. Nicolau syndrome involving whole ipsilateral limb induced by intramuscular administration of gentamycin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 96.
5. Marangi GF, Gigliofiorito P, Toto V, Langella M, Pallara T, Persichetti P. Three cases of embolia cutis medicamentosa (Nicolau's syndrome). *J Dermatol* 2010; 37: 488-92.

6. Lardelli PF, Jermini LMM, Milani GP, et al. Nicolau syndrome caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13567.
7. Muñoz CE, Gato F, Bonafé A, Vaccarezza AM, Síndrome de Nicolau (embolia cutis medicamentosa). *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 628.
8. Park HJ, Kim MS, Park NH, Jung SW, Park SI, Park CS. Sonographic findings in Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac injection: a case report. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 111-3.
9. Lopes L, Filipe P, Alves A, Guerreiro F, Pires S. Nicolau syndrome after benzathine penicillin treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int J Dermatol* 2015; 54: e103-6.
10. Guarneri C, Bevelacqua V, Polimeni G. Embolia cutis medicamentosa (Nicolau syndrome). *QJM* 2012; 105: 1127-8.
11. Shelley BP, Prasad P, Manjunath MM, Chakraborti S. Hyperacute paraplegia and neurovascular (immuno vasculotoxic) catastrophe of Nicolau syndrome: Primum non nocere. *Ann Indian Acad Neurol* 2019; 22: 104-8.