



CASO 5 -2018:

Hiperpigmentación Cutánea inducida por Fenotiazinas

Recibido: 18/05/2018

Aceptado: 15/07/2018

¹ Dra. Loretta Piccolo Johanning

² Dra. Mónica Chaves Lavagni

¹ Médico residente de Dermatología. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense del Seguro Social. Médico Especialista en Dermatología. Universidad de Costa Rica.

² Médico asistente especialista de Dermatología. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense del Seguro Social.

Resumen

La clorpromazina es un antipsicótico que se comenzó a utilizar en los años 50. Se ha descrito el desarrollo de una pigmentación azul-grisácea como un efecto secundario inducido por fototoxicidad. La flufenazina es un derivado de fenotiazidas que parece ser hasta 40 veces más potente que la clorpromazina.

Este caso se trata de una paciente 55 años con diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada quien se encontraba con un tratamiento prolongado con dichos medicamentos quien se presentó en nuestro servicio con una hiperpigmentación azul-grisácea en áreas foto expuestas y una opacidad corneal llamativa. Otros causales fueron descartados.

Abstract

Chlorpromazine is an antipsychotic that has been used since the 1950s. The development of a blue-gray pigmentation as a side effect induced by phototoxicity has been described. Fluphenazine is a product derived from phenothiazides that appears to be up to 40 times more potent than chlorpromazine.

This case is about a 55 year old patient diagnosed with undifferentiated schizophrenia who is undergoing prolonged treatment with these medications. She presented to our service with a blue-gray hyperpigmentation in exposed areas and a striking corneal pigmentation. Other causes were ruled out.

Palabras clave

Clorpromazina, flufenazina, fenotiazinas, hiperpigmentación

Key words

Chlorpromazine, fluphenazine, phenothiazines, hyperpigmentation

Introducción

La clorpromazina fue una de las drogas más utilizadas en la psiquiatría de los años 50 y 60 a nivel mundial. Actualmente ha caído en desuso con el advenimiento de los antipsicóticos de nueva generación, sin embargo sigue utilizándose en países en vías de desarrollo de forma importante y como tratamiento de segunda y tercera línea en países desarrollados. La flufenazina, también antipsicótico, y 40 veces más potente que la clorpromazina, sigue siendo un medicamento comúnmente utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia.¹ Ambas drogas, de la familia de las fenotiazinas, se han asociado ampliamente con efectos secundarios severos en los sistemas cardiovascular, renal, gastrointestinal, endocrinológico y de sistema nervioso central. A nivel dermatológico ha implicado el desarrollo de pigmentaciones azul-grisáceas en áreas fotoexpuestas de la piel, y asociado a opacidades corneales y escleras.²

A continuación, se presenta el caso de una paciente femenina de 55 años de edad con diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada quien se encuentra en tratamiento prolongado con ambos medicamentos, referida a nuestro servicio por cambios de pigmentación severos en la piel de la cara, escleras, cuello, tórax anterior, antebrazos y piernas.

Caso clínico

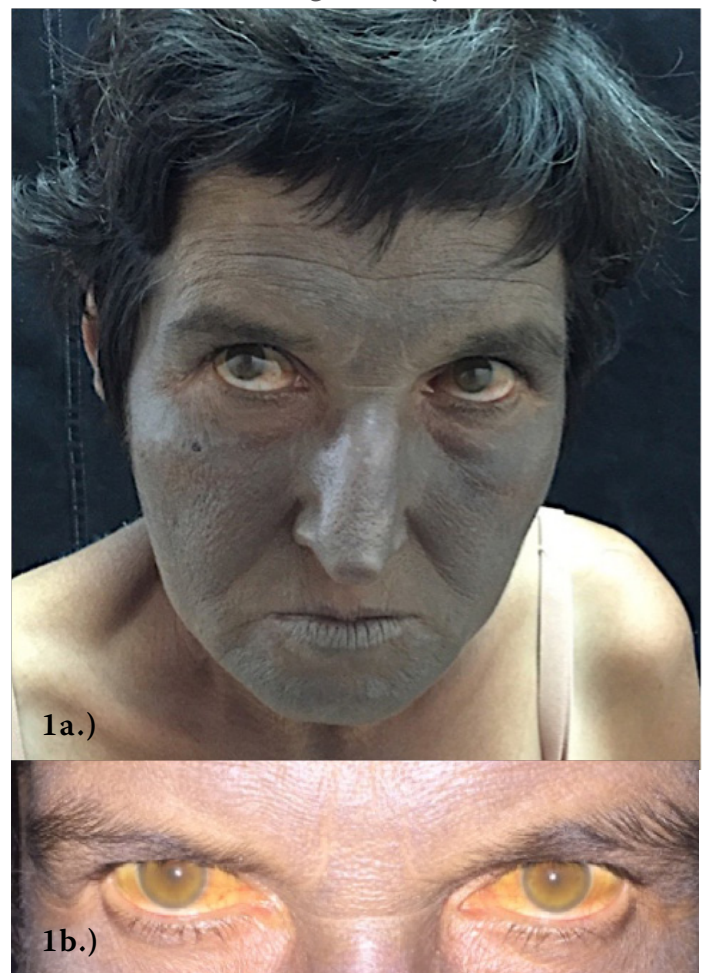
Se presenta el caso de una paciente de 55 años de edad con diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada y sin otros antecedentes de relevancia, quien reside en un hogar de rehabilitación mental en San José, Costa Rica.

Fue referida del primer nivel de atención al servicio de Dermatología con una historia de 5 años de evolución de hiperpigmentación llamativamente progresiva de tonos azul-grisáceos en áreas foto-expuestas del cuerpo, asociado a una opacidad corneal que se había intensificado en los últimos 2 años, con una historia de por lo menos 8 años de medicación con clorpromazina 400mg al día, ácido valproico 500 mg BID, biperideno 2 mg al día y decanoato de flufenazina 50mg por mes. Previo al inicio de los fármacos nunca había presentado cambios en coloración cutánea ni otras enfermedades dermatológicas.

Al examen físico se observa dicha coloración descrita en cara, tórax anterior superior, cuello posterior,

extremidades superiores y áreas fotoexpuestas de piernas y pies, sin cambios de pigmentación en áreas cubiertas por la ropa ni a nivel de pliegues. Llama la atención además, la presencia de un tinte icterico a nivel de córneas y escleras (**figura 1a y 1b**). En la figura 2 se puede observar la apariencia de la paciente previo inicio del medicamento.

Se realizaron exámenes complementarios los cuales descartaron otro factor causal. Se tomó una biopsia en una zona afectada de tórax anterior que se reportó con presencia de edema y fibroelastosis a nivel dérmico y reveló la presencia de depósitos de pigmento amarillo-dorado tipo granular dentro de los macrófagos, principalmente a nivel de capas superficiales de la dermis. No habían cambios a nivel de epidermis. Dentro de las tinciones realizadas se realizó una tinción de hierro la cual fue negativa, y una tinción de Fontana-Masson la cual sí fue positiva, confirmando que los depósitos de pigmento contenían melanina (**figura 3a y 3b**).

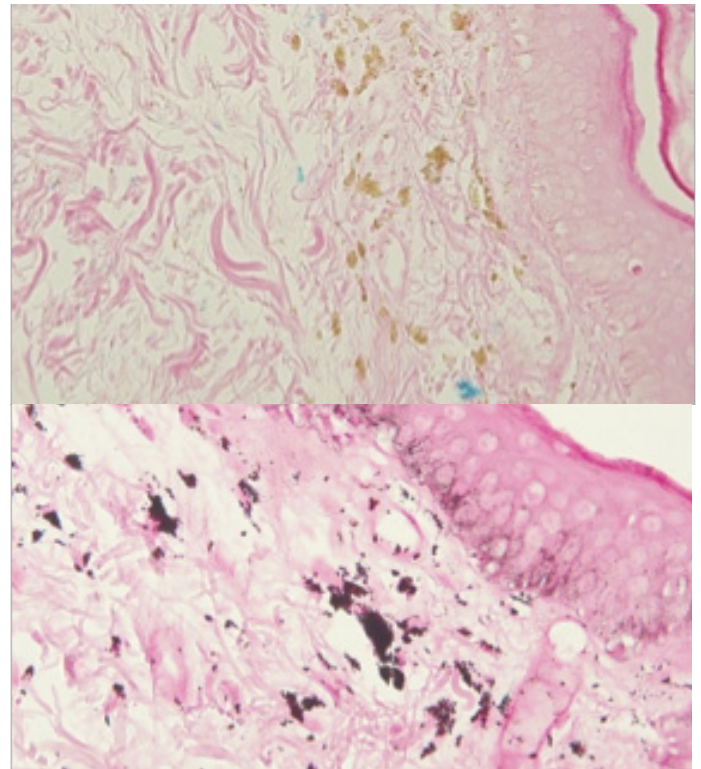


■ **Figura 1a.)** Hiperpigmentación en zonas fotoexpuestas de cara, zona V del cuello.

■ **1b.)** Coloración amarillenta de córneas y escleras.
Fuente: HSJD con autorización de la paciente



■ **Figura 2.** Previo inicio del tratamiento con fenotiazinas
Fuente: HSJD con autorización de la paciente



■ **Figura 3a.)** Depósitos granulares de pigmento amarillodorado en dermis.

■ **3b.)** Tinción melanina positiva.

Fuente: HSJD

Discusión

En la historia de la farmacología se han descrito gran variedad de medicamentos capaces de causar un cambio en la pigmentación de la piel y anexos, entre los cuales se encuentran los antimaláricos, las tetraciclinas, la amiodarona, la clofazimina, entre otros.² Se encuentra en esta lista también las fenotiazinas, medicamentos antipsicóticos como la clorpromazina y la flufenazina.

Como parte de los efectos secundarios de las fenotiazinas se ha descrito la capacidad de producir un tinte violáceo o azul-grisáceo metálico en áreas fotoexpuestas, sin llegar a afectar zonas de pliegues.^{2,3,4,5} Esta pigmentación parece ser acumulativa y comienza con un color café dorado que posteriormente llega a adquirir una apariencia azulada o grisácea que puede incluso tornarse violácea.^{3,6} Dado que se ha relacionado con la exposición a luz solar se torna más notorio en verano y tiende a disminuir durante invierno,^{4,6} sin embargo el tiempo necesario para llegar a producir este fenómeno no está claro y pareciera variable entre pacientes; dado que los cambios se dan de manera paulatina, no es fácil determinarlo.^{2,7}

Se ha descrito adicionalmente la capacidad de generar cambios en la pigmentación corneal, conjuntival, lenticular y del cristalino, llegando a afectar la retina de manera más inusual.^{1,4,7,8}

En los estudios con clorpromazina se ha observado que los dos factores implicados en la producción de esta pigmentación son uno, un aumento en la melanina, y dos el resultado de una reacción fototóxica que ocurre cuando la clorpromazina o su metabolito al actuar como fotosensibilizantes y exponerse a la luz solar desencadenan una reacción inflamatoria (que puede ser microscópica o severa), seguida por un aumento en la pigmentación en zonas expuestas.^{6,9}

McClanahan ⁹ et al observaron la presencia de depósitos de pigmento color amarillento a nivel de la capa basal y el estroma de la conjuntiva y la córnea, principalmente alrededor de la vasculatura.

En la histopatología es frecuente encontrar a nivel de la dermis la presencia de gránulos de pigmento dentro los macrófagos.^{2,3,9,10} Estos gránulos, descritos de color café dorado, son probablemente la unión de complejos de la

fenotiazina (o un metabolito) junto con la melanina 2,6,9 los cuales son capaces de llegar a exhibir características pigmentantes semejantes a la melanina.^{2,10}

Hipótesis que respaldan la teoría de formación de complejos melanina-fenotiazina han observado que la melanina presenta una alta afinidad por la clorpromazina, y llega a causar un enlace fuerte con sus metabolitos.⁶ La 7-hidroxi-clorpromazina, un metabolito de la clorpromazina, cuando se expone a la luz solar forma un pigmento violáceo visible.⁴ Esto, junto con la capacidad de la melanina de atrapar los radicales libres azules o violáceos producidos por la clorpromazina en su exposición a la luz ultravioleta, parece ser la fuente causal de este pigmento adicional característico.⁶

El mecanismo implicado en la pigmentación ocular pareciera ser distinto al de la pigmentación cutánea. En el caso de los depósitos oculares, se ha sugerido que la clorpromazina es capaz de desnaturalizar proteínas al exponerse a la luz solar, y que dichas proteínas desnaturalizadas se opacifican y se depositan en el tejido, ocasionando opacidades corneales y lenticulares.^{2,8}

La paciente del presente estudio exhibía una ingesta crónica de clorpromazina y flufenazina. Aunque la clorpromazina es la fenotiazina que clásicamente se ha visto implicada con este cambio de coloración hacia azul-grisácea, también se ha descrito como potencial efecto secundario de otras fenotiazinas, tal es el caso de la flufenazina. Es probable que en este caso entonces este cambio de coloración se haya visto potenciado por el uso de dos tipos de medicamentos de la misma familia.

Descartando otros factores causales y con los hallazgos histopatológicos compatibles con fototoxicidad por fenotiazinas, fue referida al servicio de psiquiatría para readecuación de su tratamiento antipsicótico. Se insistió además en la importancia de la fotoprotección continua.

Conclusiones

A la hora de evaluar a un paciente con cambios en su pigmentación es importante descartar tanto causas exógenas como endógenas. En el caso de nuestra paciente luego de descartar causas endógenas se determinó que el factor causal era medicamentoso, específicamente inducido por fenotiazinas, medicamentos de poco uso en países desarrollados pero ampliamente utilizados en nuestro medio.

Este tipo de medicamentos son capaces de causar una hiperpigmentación llamativa en zonas fotoexpuestas con una coloración gris-azulada al igual que una pigmentación amarillenta en córneas y escleras. Si bien la fisiopatología de ambas parece ser distinto, a nivel cutáneo se ha demostrado tanto un aumento en la melanina, como la formación de complejos inducidos por una reacción de fototoxicidad. En el caso ocular la desnaturalización de proteínas parece ser el factor causal.

Suspender el medicamento e iniciar con medidas de fotoprotección estrictas son medidas aplicables para intentar retornar la coloración cutánea y ocular a su basal. El tiempo estimado para esto es variable.

Bibliografía

1. Matar H, Almerie M, Sampson S. Fluphenazine (oral) versus placebo for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;39(6):1187-1188.
2. Molina-Ruiz AM, Pulpillo A, Molina-Ruiz RM, Sagrario T, Requena L. Chlorpromazine-induced severe skin pigmentation and corneal opacities in a patient with schizophrenia. *Int J Dermatol*. 2016 Aug 4;55(8):909-912.
3. Levantine A, Almeyda J. Drug induced changes in pigmentation. *Br J Dermatol*. 1973 Jul;89(1):105-12.
4. Lal S, Bloom D, Silver B, Desjardins B, Krishnan B, Thavundayil J, et al. Replacement of Chlorpromazine with Other Neuroleptics: Effect on Abnormal Skin Pigmentation and Ocular Changes. *J Psychiatr Neurosci*, 1993 Jul;18(4):173-177.
5. Chlorpromazine melanosis. *Br Med J*. 1967 September 9; 3(5566):630-631.
6. Satanove, A. Pigmentation Due to Phenothiazines in High and Prolonged Dosage. *JAMA*. 1965;191(4):263-268.
7. Sönmez I, Aykan U. Psychotropic Drugs and Ocular Side Effects. *Turk J Ophthalmol* 2013;43:270-7.
8. Greiner A, Berry K. Skin Pigmentation and Corneal and Lens Opacities with Prolonged Chlorpromazine Therapy. *Can Med Assoc J*. 1964 March 14; 90(11):663-665.
9. McClanahan W, Harris J, Knobloch W, Tredici L, Udasco, R. Ocular Manifestations of Chronic Phrnothiazine Derivative Administration. *Arch Ophtal*. 1966 Mar;75:319-325.
10. Benning T, McCormack K, Ingram P, Kaplan D, Shelburne, J. Microprobe Analysis of Chlorpromazine Pigmentation. *Arch Dermatol* 1988 Oct;124(10):1541-1544.