

# Síndrome de Nicolau por la administración de la vacuna séxtuple intramuscular en un lactante de 6 meses

*Nicolau syndrome induced by intramuscular injection of a hexavalent vaccine in a 6-month-old girl*

Dra. Paola C. Stefano<sup>a</sup>, Dra. Mónica Garello<sup>b</sup>, Dra. María F. Nolte<sup>c</sup>, Dra. Patricia Lamy<sup>c</sup>, Dr. Norberto Giglio<sup>c</sup>, Dra. Vanesa Castellano<sup>c</sup> y Dra. Ángela Gentile<sup>d</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Nicolau, también conocido como embolia cutis medicamentosa o dermatitis livedoide, es una reacción cutánea infrecuente, caracterizada por una necrosis de la piel y los tejidos blandos de aparición súbita luego de la aplicación intramuscular de algunas drogas.

Presentamos a un bebé de 6 meses de edad que, al recibir la tercera dosis de la vacuna séxtuple intramuscular, desarrolló una lesión necrótica con reticulado violáceo periférico en el sitio de aplicación.

Se destaca la importancia del diagnóstico precoz a fin de instaurar un adecuado tratamiento y seguimiento para evitar complicaciones secundarias a la isquemia.

**Palabras clave:** embolia cutis medicamentosa, síndrome de Nicolau, dermatitis livedoide, vacuna hexavalente.

## ABSTRACT

Nicolau syndrome, also known as embolia cutis medicamentosa or livedo-like dermatitis, is a sudden tissue necrosis, a rare complication of intramuscular injection of some drugs.

We report a case of a 6-month-old girl who received intramuscularly the third dose of hexavalent vaccine (DTaP-HVB-IPV/HIb), and immediately presented a livedoid lesion around the injection site, progressing to necrosis.

We reinforce the importance of early diagnosis to perform a suitable treatment and clinical follow-up to avoid ischemic secondary complications.

**Key words:** embolia cutis medicamentosa, Nicolau syndrome, livedo-like dermatitis, hexavalent vaccine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e13>

- Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan.
- Consultorios Externos, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- División de Promoción y Protección para la Salud, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- División de Promoción y Protección para la Salud, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

*Correspondencia:*

Dra. Paola Stefano: paoladermatologia@yahoo.com.ar

*Financiamiento:* Ninguno.

*Conflicto de intereses:* Ninguno que declarar.

Recibido: 3-4-2016

Aceptado: 31-8-2016

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Nicolau o embolia cutis medicamentosa es una reacción cutánea de aparición súbita tras la administración accidental intravascular, perivascular o intraarticular de algunas drogas.<sup>1</sup> Dada la gran cantidad de dosis de vacunas administradas en forma intramuscular en los niños y los pocos casos reportados de este síndrome, se puede inferir que es un fenómeno de infrecuente aparición por la administración de vacunas. Se caracteriza por la aparición de un edema doloroso inmediato en el sitio de la inyección, que luego progresa a un eritema livedoide y a necrosis cutánea, que puede, incluso, comprometer el plano muscular. El cuadro, inicialmente, puede confundirse con un proceso inflamatorio u infeccioso, por lo cual suelen indicarse compresas frías, que agravan aún más la isquemia. Los estudios de imágenes pueden descartar una colección infecciosa.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 6 meses de edad, previamente sana, que presentó una placa necrótica en el muslo de aparición súbita tras la aplicación intramuscular de la tercera dosis de la vacuna séxtuple (toxoides diftérico, toxoide tetánico, antígenos de *Bordetella pertussis*, antígeno de superficie de hepatitis B, virus de la polio inactivados, polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b). La madre acudió inmediatamente a la consulta y refirió que la paciente había presentado dolor intenso en el momento de la aplicación de la vacuna y había observado una mácula violácea en el sitio de la aplicación a los 20 minutos. Al momento del examen inicial, se evidenció una lesión no dolorosa de aspecto livedoide, de bordes angulados y un área puntiforme negruzca en su centro, localizada en la zona lateral externa del muslo derecho (*Figura 1*). Al cuarto día, la lesión evolucionó hacia una placa de forma estrellada. Se constató un centro costroso necrótico rodeado, en forma concéntrica, por

dos halos: uno amarillento, que correspondía a flictenas en diferentes estadios, y otro eritematoso con bordes bien delimitados en la periferia. Alrededor de dicha placa, se observó un reticulado livedoide eritematovioláceo (Figura 2). En ese momento, la lesión no era dolorosa. Se realizó una interconsulta con Dermatología y Cirugía Plástica. Con diagnóstico presuntivo de un fenómeno de Arthus versus una necrosis cutánea secundaria a la aplicación de la vacuna, se indicó tratamiento local con fomentos con agua D' Alibour y crema antibiótica con sulfadiazina de plata, vitamina A y lidocaína, tres veces por día durante diez días, con controles periódicos cada 72 h.

A la semana, presentó una disminución del tamaño de la lesión, erosión superficial (por destechamiento de las flictenas) y costra hemática, con ligero reticulado livedoide periférico. Se indicó colocar un parche de silicona.

Al mes de haberse iniciado el cuadro, se observó una cicatriz retráctil con disposición lineal y reticulado livedoide tenue periférico (Figura 3). Como secuela, presentó retracción cicatrizal en dicho muslo.

Con posterioridad, se reevaluó el caso en forma multidisciplinaria. Debido a la aparición de la lesión inmediatamente posterior a la administración de la vacuna y a la evolución de la placa de dermatitis livedoide hacia una necrosis descrita en el síndrome de Nicolau, se realizó el diagnóstico. Se continuó con la vacunación correspondiente a la edad sin complicaciones.

FIGURA 1. Evolución de la lesión: día 1



Se observa una placa violácea de aspecto livedoide, con bordes angulados, localizada en la zona lateral externa del muslo derecho. Se evidencia un área puntiforme negruzca en su centro.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Nicolau fue descrito en 1924 y en 1925 por Freudenthal y Nicolau, respectivamente, por la inyección intramuscular de bismuto para el tratamiento de la sífilis.<sup>1</sup> Se han presentado, en la bibliografía, muchos casos relacionados con la administración intramuscular, tanto en niños como en adultos, de diversas drogas: antiinflamatorios no esteroideos, vitamina B, glucocorticoides, vacunas, interferón recombinante, antibióticos, mesoterapia y escleroterapia.<sup>2-5</sup>

La asociación con la administración de vacunas en niños se ha reportado en 12 casos: 4 con la vacuna contra difteria, tétanos y pertussis (DTP), 7 con la vacuna hexavalente y 1 con la quintuple.<sup>1,5-8</sup> Su aparición no es predecible y puede ser potencialmente grave, ya que se han reportado casos de necrosis muscular, isquemias transitorias que pueden requerir amputación del miembro afectado, hipoestesia, paraplejía y otras complicaciones neurológicas transitorias.<sup>5</sup>

FIGURA 2. Evolución de la lesión: día 4



Placa de forma estrellada con un centro costroso necrótico rodeado, en forma concéntrica, por dos halos: uno amarillento, que corresponde a flictenas en diferentes estadios, y otro eritematoso con bordes bien delimitados en la periferia. Reticulado livedoide en la periferia de la placa.

El mecanismo patogénico no es claro, si bien se cree que tiene un origen vascular. Una de las hipótesis refiere un vasoespasmo reflejo por inyección periarterial, intraarterial o perinerviosa, que lleva a la isquemia y necrosis. Otra hipótesis refiere una oclusión embólica por inyección intravascular accidental, y, por último, una tercera hipótesis refiere una inflamación por reacción citotóxica a las drogas inyectadas.<sup>9</sup>

Pueden utilizarse estudios complementarios de imagen, como ecografía de partes blandas y resonancia magnética, con el fin de delimitar el área dañada y descartar una colección intraglutéa. En este caso clínico, no fue necesario realizar dichos estudios, ya que no tenía signos de colección y, además, una vez instaurado el tratamiento, la lesión comenzó a mejorar.

Se han descrito ciertos factores de riesgo para desarrollar este síndrome, como la edad (los niños menores de 3 años tendrían mayor riesgo, debido al menor tamaño de los segmentos vasculares) y la masa muscular disminuida.<sup>9</sup>

En cuanto a los diagnósticos diferenciales en la placa livedoide con posterior necrosis, puede

plantearse un síndrome de Arthus, caracterizado por induración eritematosa de la zona cercana a la aplicación de la vacuna, cuya aparición no es inmediata. Una correcta anamnesis ayuda, en estos casos, a arribar al diagnóstico.

La histología muestra trombosis de vasos de pequeño y mediano calibre en la dermis reticular sin signos de vasculitis.<sup>1</sup>

Las complicaciones del síndrome de Nicolau que han sido descritas en los casos clínicos reportados son numerosas: isquemia transitoria o definitiva del miembro afectado, sobreinfección cutánea, paresia o parálisis del miembro, dolores neuropáticos, rabdomiólisis, que puede llegar a ser fatal. También se han descrito consecuencias estéticas secundarias a la necrosis cutánea o muscular.<sup>3</sup>

En cuanto al tratamiento, según la profundidad de la necrosis, puede ser desde conservador, con el uso de antisépticos y antibióticos locales, hasta desbridamientos quirúrgicos, de ser necesarios. También se han reportado el uso de heparínicos<sup>6</sup> y cámara hiperbárica.<sup>10</sup> Puede requerirse el uso de antibióticos sistémicos.

En este caso clínico presentado, la niña tuvo una muy buena evolución con tratamiento local, sin progresión de la necrosis a los planos más profundos.

Se ha recomendado aspirar antes de inyectar la droga para prevenir el embolismo por depósito intraarterial del medicamento; de todas formas, como se cree que existen otros mecanismos implicados en la patología de esta entidad, hay controversias sobre si puede evitarse por este método.

## CONCLUSIÓN

El caso presentado fue relacionado con la vacuna séxtuple. Hasta la fecha, hay solo siete casos descritos, lo que remarca la infrecuencia de este síndrome por vacunas. Dado que la embolia cutis medicamentosa no tiene relación con el medicamento administrado y no hay reportes de recurrencias, un diagnóstico correcto permitió completar el calendario de vacunación en tiempo y forma. ■

## Agradecimientos

En forma muy especial, al Dr. Adrián Martín Pierini (†), ex jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Prof. Dr. J. P. Garrahan, que fue nuestro jefe y maestro en Dermatología, y que, como en tantos otros casos de difícil diagnóstico y manejo, nos ayudó a resolver este caso.

FIGURA 3. Evolución de la lesión: un mes



Cicatriz atrófica y retráctil con disposición lineal.

## REFERENCIAS

1. Kienast AK, Mentze D, Hoeger PH. Nicolau's síndrome induced by intramuscular vaccinations in children: report of seven patients and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(5):555-8.
2. Bellot B, Bonnet C, Retornaz K, Panuel M, et al. Nicolau syndrome after intramuscular injection. *Arch Pediatr* 2014;21(4):377-80.
3. Zaragoza J, Delaplace M, Benamara M, Estève E. A rare side effect of mesotherapy: Nicolau syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140(11):713-7.
4. Korkomaz J, Maatouk I, Moutran R, Hérou J. Images in vascular medicine. Nicolau livedoid dermatitis occurring after sclerotherapy. *Vasc Med* 2014;19(5):415-6.
5. Ingelmo J, Torrelo A, Zambrano A. Embolia cutis medicamentosa en un lactante por inmunización con DTP. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95(2):133-4.
6. Mueller P, Forner C, Kurze G. Embolia Cutis Medicamentosa (Nicolau Syndrome) due to Vaccination in a 2-Year-Old Boy. *Klin Padiatr* 2012;224(2):88-9.
7. Erkek E, Tuncez F, Sanli C, Duman D, et al. Nicolau's syndrome in a newborn caused by triple DTP (diphtheria-tetanus-pertussis) vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5 Suppl):S241-2.
8. Bégin P, Des Roches A. Nicolau syndrome may be caused by intravascular vaccine injection. *Vaccine* 2012;30(11):2035-6.
9. Discua-Guifarro D, Mejía-Irias C, Acosta Rosales J, López-Hernández C, Acosta-Zepeda R. Síndrome de Nicolau en paciente pediátrico posterior a la inyección intramuscular de Penicilina benzatínica. Reporte de un caso. *Archivos de Medicina* 2015;11(4). [Acceso: 18 julio de 2016]. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/sindrome-de-nicolau-en-paciente-pediatricoposterior-a-la-inyeccion-intramuscular-de-penicilina-benzatinica-reporte-de-caso.pdf>.
10. Lopes L, Filipe P, Alves A, Guerreiro F, et al. Nicolau syndrome after benzathine penicillin treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int J Dermatol* 2015;54(4):e103-6.