

## **Síndrome de Nicolau, una patología infrecuente tras la administración de penicilina benzatínica**

### **Nicolau syndrome, a rare pathology after benzatinic penicillin administration**

Dra. Carla Estefanía Tovar Noroña \*, Dr. Cristian Miguel Romero Villegas\*\*, Dr. Diego Xavier Jaramillo Gómez\*\*\*

\* Médica Cirujana. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

\*\* Médico General. Universidad Central del Ecuador.

\*\*\* Médico General. Universidad Central del Ecuador.

carlis\_t@hotmail.com

#### **Resumen.**

**Introducción:** El síndrome de Nicolau también conocido como Embolia cutis medicamentosa o Dermatitis livedoide, es una patología infrecuente que se presenta como complicación de una inyección intramuscular, intraarterial o subcutánea, con grados variables de lesión tisular, incluyendo necrosis de la piel y tejidos blandos. La fisiopatogénea se desconoce, pero se cree que está relacionada a una lesión vascular inicial, con inflamación local, vasoconstricción arterial refleja, trombosis arterial local y oclusión vascular por microémbolos. El tratamiento consiste en la trombólisis y desinflamación. Con menor frecuencia las complicaciones podrían ser necrosis extensas, amputaciones e incluso la muerte.

**Objetivo:** Describir un caso clínico enfocado en el síndrome de Nicolau, una patología infrecuente tras la administración de penicilina benzatínica.

**Material y métodos** Estudio descriptivo, retrospectivo, presentación de un caso clínico.

**Resultados:** Se describe el caso clínico de un paciente masculino de 32 años de edad, sin antecedentes patológicos, acude por dolor intenso en glúteo derecho con limitación total al movimiento, de 24 horas de evolución, teniendo como causa aparente la autoadministración de penicilina benzatínica. Exploración física, en región glútea derecha se observa una placa violácea dolorosa a la palpación, miembro inferior derecho con ausencia de tono y arrefléctico. Pulso femoral y poplíteo disminuido, pedio ausente, con acrocianosis derecha. Laboratorio, leucocitos 24.470, dímero D 4292, LDH 837, CPK 1282, prueba rápida de COVID-19 negativa. Eco doppler de miembro inferior derecho con disminución del flujo sanguíneo. Tratamiento fibrinolítico y de soporte inmediato con evolución favorable. Luego de la valoración del paciente, se determinó un diagnóstico definitivo y su tratamiento médico inmediato, logrando evitar posteriores complicaciones. Como impresión diagnóstica inicial se sospechó lesión inespecífica del nervio ciático. Al ser una patología poco frecuente, el diagnóstico final se llevó a cabo tras un análisis detallado del caso y exámenes complementarios.

**Conclusiones:** El Síndrome de Nicolau es una patología poco frecuente, se necesitan exámenes de laboratorio e imagen para su diagnóstico definitivo. Puede presentarse tras la administración inadecuada de un medicamento de uso cotidiano, como la penicilina benzatínica.

**Palabras clave:** Síndrome de Nicolau, Embolia, Dermatitis

#### **Abstract.**

**Introduction:** Nicolau syndrome, also known as drug embolia cutis or livedoid dermatitis, is a rare pathology that occurs as a complication of an intramuscular, intraarterial or subcutaneous injection, with varying degrees of tissue injury, including necrosis of the skin and soft tissues. Physiopatogene is unknown, but is thought to be

related to an initial vascular injury, with local inflammation, reflex arterial vasoconstriction, local arterial thrombosis and vascular occlusion by microembols. Treatment involves thrombolysis and deflation. Less commonly, complications could be extensive necrosis, amputations, and even death.

**Objective:** Describe a clinical case focused on Nicolau syndrome, an uncommon pathology following administration of benzynine penicillin.

**Material and methods:** Descriptive, retrospective study, presentation of a clinical case.

**Results:** The clinical case of a 32-year-old male patient, with no pathological history, is described for severe pain in the right buttock with total limitation to movement, 24 hours of evolution, with the apparent cause of the self-administration of benzynine penicillin. Physical examination, in the right gluteal region a painful violet plaque is observed to palpation, lower right limb with no tone and seizure. Femoral pulse and decreased popliteus, absent pedium, with right acrocianosis. Laboratory, leukocytes 24,470, dimer D 4292, LDH 837, CPK 1282, rapid negative COVID-19 test. Right lower limb doppler echo with decreased blood flow. Fibrinolytic and immediate support treatment with favorable evolution. After the patient's assessment, a definitive diagnosis and immediate medical treatment was determined, managing to avoid further complications. As an initial diagnostic impression, nonspecific sciatic nerve injury was suspected. As a rare pathology, the final diagnosis was carried out after a detailed analysis of the case and complementary examinations. The examples below have been aut.

**Conclusions:** Nicolau syndrome is a rare pathology, laboratory and imaging tests are needed for final diagnosis. It may occur after improper administration of a daily medicine, such as benzynine penicillin.

**Keywords:** Nicolau Syndrome, Embolism, Dermatitis

Recibido: 20-9-2020

Revisado: 19-12-2020

Aceptado: 22-12-2020

## **Introducción.**

El síndrome de Nicolau también conocido como Embolia cutis medicamentosa o Dermatitis livedoide 1, 2, 3, es una patología infrecuente que se presenta como complicación de una inyección intramuscular, intraarterial o subcutánea, con grados variables de lesión tisular, incluyendo necrosis de la piel y tejidos blandos 3.

Clínicamente cursa con dolor agudo intenso en la zona de punción, seguida poco tiempo después de una placa violácea que adopta un patrón reticular para continuar en una necrosis cutánea localizada 2, 4, 5 (Figura. 1 y 2). Las drogas que comúnmente pueden causar daño tisular incluyen penicilinas, AINES, corticoides, antihistamínicos, vacunas y complejo B 6.

Su patogenia se desconoce, pero la hipótesis más plausible describe una vasoconstricción local refleja por estimulación simpática asociada a una oclusión embólica de pequeños vasos, causando isquemia y necrosis 7, 8, 9.

El diagnóstico es clínico. En el estudio histopatológico se aprecia necrosis causada por

isquemia, pueden utilizarse métodos de imagen como ultrasonido y resonancia magnética, con el fin de delimitar la zona afectada. 5, 6, 7.

El tratamiento consiste en la trombólisis precoz después del evento, así como pentoxifilina y oxígeno hiperbárico 3, 5, 8.

En pocos pacientes se han observado complicaciones severas como la necrosis extensa que conllevan a rhabdomiólisis y la amputación del miembro en cuestión e incluso la muerte 8, 9, 10.

## **Objetivo**

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión actualizada sobre las principales características de esta patología poco frecuente, enfocado en la presentación de un caso clínico.

## **Material y métodos**

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico de síndrome de Nicolau.

## **Resultados**

Descripción del caso clínico

A continuación se presenta un caso clínico para el análisis de esta patología. Paciente masculino de 32 años de edad sin antecedentes de importancia, acude por cuadro de dolor en zona de punción de aproximadamente 24 horas de evolución. Localizado en región glútea derecha, escala EVA 9/10, dolor continuo, irradiado a región lumbar y ambos miembros inferiores, acompañado de parestias que limitan la deambulación. Menciona como causa aparente la autoadministración de penicilina benzatinica 2,400.000 UI, intramuscular por aparente cuadro de amigdalitis.

Exploración física: TA: 139/84 mmHg, FC: 124 latidos por minuto, FR: 22 respiraciones por minuto, Temperatura: 36.8°C. Paciente consciente, orientado en tiempo, espacio y persona. Ruidos cardiacos hiperfonéticos, rítmicos, no se escuchan soplos. Murmullo vesicular conservado, no se auscultan ruidos sobreañadidos. Abdomen distendido, ruidos hidroaéreos conservados, suave, depresible al tacto. En región glútea derecha se observa una placa violácea de aproximadamente 6 centímetros de diámetro y eritema, dolor al movimiento de aducción y abducción de miembro inferior derecho con limitación marcada a la flexo-extensión de rodilla y tobillo. Miembro inferior derecho con ausencia de tono, arrefléctico y monoplejía crural derecha. Pulso femoral y poplíteo disminuido, pedio ausente, llenado capilar de 3 segundos con acrocianosis derecha.

**Figura.1.** Placa violácea con patrón reticular, posterior a punción en glúteo derecho.



**Fuente.** Guarneri, Polimeni, Guarneri, Cuzzocrea, 2018.

**Figura.2.** Necrosis de tejidos blandos, 15 días después a la punción, en glúteo izquierdo.



**Fuente.** Guarneri, Polimeni, Guarneri, Cuzzocrea, 2018.

Laboratorio:

Biometría hemática		Otros	
Leucocitos	24.470	Dímero D	4292
Neutrófilos	83.5%	LDH	837
Hemoglobina	20.10	CPK	1282
Hematocrito	59.5	PCR	0.22
Plaquetas	227	COVID-19 Prueba rápida	NEGATIVA
Química sanguínea		Tiempos de coagulación	
Creatinina	1.52	TP	28.3
Urea	45	TTP	12.7
Glucosa	187	INR	1.16
Función hepática		Electrolitos	
AST	45	K	3.28
ALT	36	Na	141
Fosfatasa alcalina	124	Cl	103
GGT	43		

Eco doppler de miembros inferiores bilateral. En miembro inferior derecho, arteria femoral y poplíteo con disminución de amplitud de pulso con ondas monofásicas y disminución de velocidad con pico sistólico generalizado, en arterias distales, ausencia de flujo a nivel tibial anterior y posterior con flujo monofásico, sistema venoso profundo permeable. En miembro inferior izquierdo disminución de pulso femoral y poplíteo.

Resonancia magnética de pelvis simple y contrastada. Se observa incremento de la señal del hueso a nivel de cresta iliaca, rama iliopúbica y acetábulo derecho a descartar proceso infeccioso. Se encuentra comprometido el tejido celular subcutáneo de la

región glútea del lado derecho, musculo glúteo mayor, glúteo medio y gemelo superior e inferior. Compromiso del piso perianal que podría llevar a Fournier.

Tratamiento médico. Tras su llegada hospitalaria y la valoración por especialistas en cirugía vascular, medicina interna y terapia intensiva, se administró morfina 40 mg intravenoso en bomba de infusión continua para control del dolor, además de oxígeno a 2 litros/minuto. Se administró enoxaparina 80 mg subcutáneo cada 12 horas, pentoxifilina 400 mg vía oral cada 8 horas y nitroglicerina en parches transdérmicos en miembro inferior derecho, así como antibióticoterapia con clindamicina 600 mg intravenoso cada 6 horas y ciprofloxacino 400 mg intravenoso cada 12 horas, manteniéndose las mismas indicaciones durante 7 días de su estancia hospitalaria, con disminución progresiva de las dosis de morfina y enoxaparina.

Evolución. Paciente con diagnóstico de síndrome de Nicolau e importante compromiso de tejidos blandos en glúteo, muslo y periné, requirió atención por unidad de cuidados intensivos para manejo multidisciplinario y trombólisis desde el primer día de su atención hospitalaria. Presenta respuesta favorable al tratamiento médico, sin necesidad de resolución quirúrgica. Recibe alta, después de 17 días de hospitalización con seguimiento estricto por especialidades correspondientes. (Figura. 3).

**Figura.3.** Mancha con áreas pigmentadas y patrón reticular en glúteo derecho, 2 meses después de la punción y tratamiento fibrinolítico.



**Fuente.** Historia clínica del paciente.

Luego de la valoración del paciente, como impresión diagnóstica inicial se sospechó en shock anafiláctico y lesión inespecífica del nervio ciático. Sin embargo, al tomar en cuenta el principal antece-

dente del paciente (autoadministración de penicilina benzatínica), así como tras un examen físico minucioso y exámenes complementarios se llegó al diagnóstico definitivo de síndrome de Nicolau, lo que permitió brindar un tratamiento médico oportuno, evitando complicaciones.

### Discusión.

El síndrome de Nicolau fue descrito inicialmente en 1925, después del uso de sales de bismuto para el tratamiento de sífilis<sup>2, 3</sup>. Aparece tras la administración inadecuada de ciertos fármacos cuya vía de aplicación es intramuscular, subcutánea e intraarterial<sup>6</sup>. Es una patología poco frecuente de origen iatrogénica que se manifiesta con grados variables de daño tisular<sup>3</sup>.

El mecanismo patogénico se desconoce, aunque se han sugerido distintas hipótesis relacionadas a la estimulación nerviosa simpática por el dolor, causando vasoconstricción local, induciendo isquemia asociada a la administración intraarterial accidental de drogas intramusculares, produciendo una oclusión embólica de pequeños vasos por microcristales, contribuyendo a la necrosis<sup>7, 8, 11</sup>. La penicilina fue uno de los primeros antibióticos asociados a este síndrome, y aunque es un medicamento con uso muy frecuente, la técnica de administración debe ser adecuada para la prevención de este síndrome<sup>1, 12</sup>. El riesgo se asocia al sitio de inyección, frecuencia de administración de la droga y técnica de aplicación<sup>5, 13</sup>. En este caso, la penicilina fue autoadministrada por el paciente, en el cuadrante inferior externo del glúteo derecho, con una técnica errónea, sin la aspiración del embolo previa a la brusca administración del medicamento.

Su presentación clínica incluye dolor intenso tras la aplicación de la inyección con alteración de la coloración cutánea en el lugar de punción<sup>2, 4, 5</sup>, evolucionando a necrosis que puede involucrar el músculo<sup>5, 14</sup>. En este caso, el dolor se tornó muy intenso a las 24 horas de la administración de la droga con limitación completa a la deambulacion, por lo que el paciente acude al hospital.

El diagnóstico es clínico, sin embargo pueden utilizarse métodos de imagen con el fin de delimitar el área afectada<sup>15, 16</sup>. Al tratarse de una patología infrecuente y poco conocida, el diagnóstico inicial del presente caso no fue concreto. Sin embargo tras un análisis detallado se logró obtener un diagnóstico definitivo.

El objetivo del tratamiento es mejorar la vascularización para disminuir la isquemia, eliminando el trombo a través de fibrinólisis,

anticoagulación con heparina, además del uso de pentoxifilina y oxígeno hiperbárico 16, 17. En ocasiones puede ser necesario el desbridamiento quirúrgico 18.

Las complicaciones más frecuentes son isquemia transitoria o definitiva del miembro afectado, dolor neuropático, sobreinfección cutánea, rabdomiolisis, y necrosis que en el peor escenario conlleva a la amputación del miembro en cuestión o sepsis con la muerte del paciente 5, 19, 20.

### Conclusiones

El Síndrome de Nicolau es una patología poco frecuente. Puede presentarse tras la administración inadecuada de un medicamento de uso cotidiano, como la penicilina benzatínica. Debido a su baja prevalencia, el diagnóstico en la mayoría de ocasiones es de exclusión a través del uso de exámenes complementarios. En contraste el tratamiento médico oportuno y multidisciplinario evita potencialmente complicaciones graves, propias de esta enfermedad.

### Referencias bibliográficas

- Ocak S, Ekici B, Cam H, Taştan Y. Nicolau syndrome after intramuscular benzathine penicillin treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;25:749.
- Guarneri C, Polimeni G, Guarneri F, Cuzzocrea S. Embolia cutis medicamentosa following thicolchicoside injection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;22:1005-1006.
- Rush MD, Schoenfeld CN, Watson WA. Skin necrosis and venous thrombosis from subcutaneous injection of charcoal lighter fluid (naptha). *Am J Emerg Med*. 2010;16:508-511.
- Kienast AK, Mentze D, Hoeger PH. Nicolau's syndrome induced by intramuscular vaccinations in children: report of seven patients and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:555-558.
- Ozcan A, Senol M, Aydin EN, Aki T. Embolia cutis medicamentosa (nicolau syndrome): two cases due to different drugs in distinct age groups. *Clin Drug Investig*. 2015;25:481-483.
- Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it?. *Arch Dermatol*. 2008 Apr. 134(4):491-3.
- Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol*. 2016;45:1326-1328.
- Gayken J, Westanmo A, Knutsen A, Ahrenholz DH, Mohr WJ, Solem LD. Livedoid dermatitis and severe necrosis (Nicolau's syndrome) after intramuscular hydroxyzine injection. *J Burn Care Res*. 2006;27:541-544.
- Wilbrand JF, Wilbrand M, Schaaf H, Howaldt HP, Malik CY, Streckbein P. Embolia cutis medicamentosa (Nicolau syndrome) after endodontic treatment: a case report. *J Endod*. 2011;37:875-877.
- Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Sep-Oct. 82 (5):478-88.
- Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol*. 2006 Nov. 142(11):1413-8.
- Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2:1-90.
- Micieli R, Alavi A. Treatment for Livedoid Vasculopathy: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2018 Feb 1. 154 (2):193-202.
- Colohan AR, Pitts LH, Rosegay H. Injury to the peripheral nerves. Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL. *Trauma*. 3rd ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 2016. 853-62.
- Feliciano DV. Pitfalls in the management of peripheral vascular injuries. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017. 2 (1):e000110.
- Liu JL, Li JY, Jiang P, Jia W, Tian X, Cheng ZY, et al. Literature review of peripheral vascular trauma: Is the era of intervention coming?. *Chin J Traumatol*. 2020 Feb. 23 (1):5-9.
- Miller-Thomas MM, West OC, Cohen AM. Diagnosing traumatic arterial injury in the extremities with CT angiography: pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2005 Oct. 25 Suppl 1:S133-42.

18. Nassoura ZE, Ivatury RR, Simon RJ, et al. A reassessment of Doppler pressure indices in the detection of arterial lesions in proximity penetrating injuries of extremities: a prospective study. *Am J Emerg Med.* 2010 Mar. 14(2):151-6.
19. Seamon MJ, Smoger D, Torres DM, Pathak AS, Gaughan JP, Santora TA. A prospective validation of a current practice: the detection of extremity vascular injury with CT angiography. *J Trauma.* 2011 Aug. 67(2):238-43; discussion 243-4.
20. Cannon JW, Peck MA. Vascular injuries in the young. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2011 Jun. 23 (2):100-10.