

SINDROM NICOLAU DUPĂ ADMINISTRAREA DE VITAMINA B

NICOLAU SYNDROME FOLLOWING VITAMINE B INJECTION

MIHAIL-ALEXANDRU BADEA*

Rezumat

Introducere: Sindromul Nicolau (SN) sau embolia cutanată postmedicamentoasă se caracterizează prin necroza cutanată secundară injectării intraarteriale a unor medicamente sub formă de soluție uleioasă. Mai rar, SN poate fi produs și de administrarea intravenoasă sau intramusculară a soluțiilor apoase. Această reacție cutanată postmedicamentoasă a fost descrisă de către Ștefan Gheorghe Nicolau în anul 1925, după injectarea sărurilor uleioase de bismut la pacienții cu sifilis, sub denumirea de dermatita gangrenoasă și livedoidă.

Prezentare de caz: Pacient de sex masculin, în vârstă de 43 de ani, potator cronic, solicită consult dermatologic pentru apariția unei plăci purpurice cu aspect reticulat, la nivelul regiunii fesiere stângi. Leziunea a debutat la două zile după injectarea de vitamina B în regiunea cutanată respectivă. Pe baza anamnezei și a datelor clinice am stabilit diagnosticul de Sindrom Nicolau cauzat de administrarea vitaminei B. Pacientului i s-a recomandat corticoterapie sistemică și pentoxifilină, însă fără ameliorarea leziunilor cutanate, iar în final s-a optat pentru debridarea chirurgicală a zonei cutanate necrotice. În final, vindecarea s-a produs cu cicatrici atrofice.

Concluzii: Sindromul Nicolau reprezintă o complicație postmedicamentoasă rară, potențial severă, după administrarea incorectă a soluțiilor injectabile. Debridarea chirurgicală a regiunii cutanate afectate este frecvent necesară.

Cuvinte cheie: sindrom Nicolau, vitamina B.

Summary

Introduction: Nicolau syndrome (NS) or embolia cutis medicamentosa refers to cutaneous necrosis following arterial injection of certain drugs under an oily suspension form. Less common, intravenous or intramuscular injection of water solutions drugs can also produce NS. Ștefan Gheorghe Nicolau described the first case in 1925, after injection of bismuth oily salts in a patient with syphilis and named this drug reaction Livedoid and Gangrenous Dermatitis of Nicolau.

Case presentation: A 43-year-old-male with a known history of chronic alcohol consumption and secondary nutritional deficiencies presented for a reticulated purpuric patch located on the left buttock. The lesion developed two days after vitamin B injection. Based on the anamnesis and clinical data, the diagnosis of Nicolau Syndrome caused by vitamin B injection was established. The therapeutic attitude consist of systemic corticotherapy and pentoxifiline without improvement. Finally, surgical debridement was necessary and the wound healed with atrophic scarring.

Conclusions: Nicolau syndrome is a rare, potentially severe skin complication following improper administration of injectable drugs that produce necrosis of the soft tissue. Surgical debridement is necessary in the majority of the cases.

Key words: Nicolau syndrome, vitamin B.

Intrat în redacție: 07.07.2024

Acceptat: 28.07.2024

Received: 07.07.2024

Accepted: 28.07.2024

* Disciplina de Dermatologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină, Științe și Tehnologie "George Emil Palade" din Târgu-Mureș, România
Dermatology Department, Faculty of Medicine, University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology "George Emil Palade" of Târgu-Mureș, Romania

Introducere

Sindromul Nicolau (SN) sau embolia cutanată postmedicamentoasă se caracterizează prin necroza cutanată secundară injectării intraarteriale a unor medicamente sub formă de soluție uleioasă [1]. Mai rar, SN poate fi produs și de administrarea intravenoasă sau intramusculară a soluțiilor apoase [2]. Această reacție cutanată postmedicamentoasă a fost descrisă pentru prima dată de către Ștefan Gheorghe Nicolau în anul 1925, după injectarea sărurilor uleioase de bismut la pacienții cu sifilis, sub denumirea de dermatita gangrenoasă și livedoidă [3]. Mecanismul fiziopatologic are la bază producerea unei necroze endoteliale cu tromboză secundară sau spasmul arterial al segmentului vascular. Din punct de vedere clinic, asistăm la o ischemie cutanată segmentară cu necroză secundară [4]. Este descrisă o corelație între calibrul vasului implicat și extinderea leziunilor cutanate [5].

Prezentare de caz

Pacient de sex masculin, în vârstă de 43 de ani, potator cronic, a solicitat consult dermatologic pentru apariția unei plăci purpurice cu aspect reticulat, la nivelul regiunii fesiere stângi (Fig. 1). Modificările cutanate erau însoțite de durere și senzație de arsură. Debutul acestora s-a produs la două zile după injectarea de vitamina B la nivelul regiunii cutanate respective. La examenul clinic local s-a evidențiat o placă purpurică, de aspect reticulat, având dimensiunea de 10x10 cm localizată la nivelul cadranelui supero-extern al regiunii fesiere stângi. Bilateral, la nivelul gambelor anterioare, s-au observat plăci hiperpigmentate, bine delimitate, acoperite de scuame și cruste hemato-melicerice la nivelul cărora pacientul a descris apariția periodică de eritem și leziuni buloase în urma expunerii solare. Afirmativ, aceste leziuni au debutat în urmă cu trei ani. Pe baza acestor date clinice și amamnestice s-a stabilit diagnosticul de eritem pelagroid (Fig. 2). Pe baza anamnezei și a datelor clinice am stabilit diagnosticul de Sindrom Nicolau cauzat de administrarea vitaminei B. Pacientului i s-a recomandat corticoterapie sistemică (prednisone, comprimate orale a 5 mg, 6x1/zi) și pentoxifilină (comprimate orale a 400

Introduction

Nicolau syndrome (NS) or *embolia cutis medicamentosa* refers to cutaneous necrosis following arterial injection of certain drugs under an oily suspension form [1]. Less common, intravenous or intramuscular injection of water solutions drugs can also produce NS [2]. Ștefan Gheorghe Nicolau described the first case in 1925, after injection of bismuth oily salls in a patient with syphilis and named this drug reaction Livedoid and Gangrenous Dermatitis of Nicolau [3]. Pathophysiological mechanisms consist of endothelium injury with secondary thrombosis or arterial spasm. From a clinical point of view, and acute ischemia syndrome of segmental skin occurs [4]. A correlation between the severity and the extent of the skin lesions with the size of the vessel involved was described [5].

Case presentation

A 43-year-old-male with a known history of chronic alcohol consumption and secondary nutritional deficiencies presented for a reticulated purpuric patch on the left buttock (Fig. 1). Skin changes were accompanied by pain and burning sensations. The lesion developed two days after vitamine B injection. A complete skin examination revealed a 10x10 cm reticulated purpuric plaque located in the supero extern quadrant of the left buttock.

Also, on the shins we found well defined hyperpigmented patches covered with scales and crusts evolving for three years, the patient acused occasionally erythema and blistering after sun exposure (Fig. 2). Based on the anamnesis and clinical data, the diagnosis of Nicolau Syndrome caused by vitamin B injection was established. The patient refused a skin biopsy from the lesions located on the shins. Therapeutic attitude consist of systemic corticotherapy (oral prednisone, 30 mg daily) and pentoxifiline (800 mg/day) but after five days, the affected area became necrotic and we recomanded surgical debridement. The wound healed, with atrophic scarring, two months after the surgery.



Figura 1. Placă purpurică de aspect reticulat la nivelul regiunii fesiere stângi.

Figure 1. Reticulated purpura on the left buttock.

mg, 2x1/zi), însă fără ameliorarea leziunilor și simptomatologiei locale. După cinci zile, s-a recomandat debridarea chirurgicală a regiunii cutanate necrotice, zona respectivă s-a vindecat cu cicatrici atroifice.

Discuții

Sindromul Nicolau apare frecvent după administrarea injectabilă de diclofenac la adulți și penicilină la copii [2,3]. Alte medicamente implicate sunt dexametazona, lidocaina, oxitocina [4,5]. SN poate duce la sechele importante cum ar fi necroza cutanată extinsă, mionecroza aseptică, ischemia acută a membrului implicat și în cazuri severe rabdomioliză, paraplegie sau chiar deces [6,7]. Ștefan Gheorghe Nicolau a descris primul caz în 1925, după administrarea injectabilă de bismut la un pacient cu sifilis [3]. După această descriere, doar câteva cazuri au fost raportate în



Figura 2. Plăci hiperpigmentate acoperite cu scuame și cruste hemato-melicerice la nivelul gambelor anterioare.

Figure 2. Hyperpigmented patches covered by scales and crusts on the anterior shins.

Discussions

NS arise frequently after diclofenac injection in adults and peniciline in children [2,3]. Other drugs involved are dexamethasone, lidocaine, glatiramer acetate, oxytocine and so on [4,5]. NS can leave serious complications like extensive cutaneous necrosis, aseptic mionecrosis, acute limb ischemia or in severe cases rhabdomyolysis, paraplegia or death [6,7]. Ștefan Gheorghe Nicolau described the first case in 1925, after injection of bismuth in a patient with siphylis [3]. After the description, only a few cases were

România. Oanță a descris apariția un caz de SN după injectarea intramusculară de oxacilină, iar Fekete a relatat un caz apărut după administrarea intravenoasă de ciprofloxacină [8-9]. Mai rar, au fost descrise și cazuri apărute după infiltrațiile intraarticulare de corticosteroizi [10]. Deși, majoritatea cazurilor de SN sunt descrise după injectarea intraarterială, există și posibilitatea apariției după administrarea unor medicamente pe cale intravenoasă. A fost descris un caz cu leziuni cutanate extinse după administrarea intravenoasă de terlipresină la un pacient cu hemoragie gastrică acută [9,11]. Până în prezent, au fost descrise puține cazuri de SN indus de administrarea vitaminei B [12]. În cazul de față, vitamina B a fost singurul medicament administrat pacientului pe cale parenterală. Deși, pacientul a refuzat biopsia cutanată a leziunilor de la nivelul gambelor anterioare. Pe baza istoricului personal precum și al aspectului clinic, leziunile se încadrează în contextul unei pelagre secundare (eritem pelagroid) pe fondul tulburărilor hepatice de metabolizare la un pacient cunoscut ca și potator cronic.

Interesant, este descrisă și apariția leziunilor cutanate specific după traumatismul cutanat prin înțepare cu obiecte metalice ascuțite, Maia și colaboratorii relatează cazul unei paciente care a dezvoltat leziuni tipice pentru SN după înțepătura în ac de seringă la nivelul unui deget de la membrul superior [13]. Rar, leziunile cutanate se pot extinde cuprinzând întreg membrul implicat, Kim și colaboratorii descriu un astfel de caz după administrarea de gentamicină [14].

Concluzii

Sindromul Nicolau reprezintă o complicație postmedicamentoasă rară, potențial severă, provocat de administrarea incorectă a soluțiilor injectabile. Frecvent, este necesară debridarea chirurgicală a regiunii cutanate afectate de necroză.

Bibliografie / Bibliography

1. Saputo V, Bruni G. Nicolau syndrome caused by penicillin preparations: review of the literature in search for potential risk factors. *Pediatr Med Chir.* 1998;20(2); p 105-123.
2. Marcus F, Claude EV, Josephine M et al. An Exceptional Cause of Acute Limb Ischemia: Nicolau Syndrome-Single-Center Experience with 4 Cases. *Ann Vasc Surg.* 2019;58:383.e7-383.e11.

reported in Romania. Oanță et al described a case after intramuscular oxacilin injection and Fekete report a case of NS following intravenous injection of ciprofloxacin [8-9]. Isolated reports described NS following intra-articular infiltration of steroids [10]. It is not mandatory that the substance to be injected intraarterial, a documented example is the development of NS after intravenous administration of terlipressin in acute gastric hemorrhage [11]. Vitamine B is rarely cited to induce NS [12]. In our patient, vitamin B was the only drug parenterally administered. Since the patient refused a skin biopsy from the lesions located on the shins, a certain diagnosis cannot be performed. But, based on the anamnesis and the clinical aspect, most probably the skin changes developed in the content of secondary pellagra (pellagroid erythema) in a patient liver dysfunction caused by chronic alcohol consumption. There is a peculiar report of a patient who developed NS after an accidentally finger injury with a sewing needle, this is the only case where injury with a needle without drugs injection produced typical skin lesions of livedoid dermatitis [13]. Rarely, extensive skin involvement is described, Kim et al report a case of NS involving whole ipsilateral limb after intramuscular administration of gentamycin [14].

Conclusions

Nicolau syndrome is a rare, potentially severe skin complication following improper administration of injectable drugs that produce necrosis of the soft tissue. Surgical debridement is necessary in the majority of the cases.

3. Nicolau S. Dermite livédoïde et gangréneuse de la fesse, consécutive aux injections intra-musculaires, dans la syphilis: à propos d'un cas d'embolie artérielle bismuthique. *Ann Mal Vener.* 1925;20; p 321-339.
4. Ryan N, Olson A. Aseptic myonecrosis following intramuscular benzathine penicillin G injection: a novel syndrome. *Diagnosis (Berl).* 2017;4(1); p 51-54.
5. Blind A, Lenormand C, Schissler C et al. Suprapubic Nicolau syndrome following subcutaneous injection of glatiramer acetate. *Ann Dermatol Venereol.* 2018 ;145(11); p 671-675.
6. Mancano MA. Delayed Anaphylaxis with Methimazole: Nicolau Syndrome After Oxytocin Intramuscular Administration Anastrozole-Induced Autoimmune Hepatitis Amoxicillin- and Cephalexin-Induced Eosinophilic Colitis Docetaxel-Induced Supravenous Erythematous Eruption. *Hosp Pharm.* 2016;51(7); p 520-523.
7. Arslan MN, Melez DO, Akcay A et al. Coincidence of Nicolau Syndrome and Rhabdomyolysis: Report of a Forensic Autopsy Case and Review of the Literature. *J Forensic Sci.* 2016;61(5); p 1369-1374.
8. Oanta A, Dima Loredana. Dermatiță livedoidă și gangrenoasă Nicolau după injecția cu oxacilina. *Revista de Dermatologie* 3/2006-rezumat.
9. Fekete GL, Fekete Júlia Edit. Livedoid and Gangrenous Dermatitis (Nicolau Syndrome). *Acta Medica Marisiensis* 2015;58 (1); p 59-60.
10. McKinney C, Sharma N, Jerath RS. Livedoid dermatitis (Nicolau syndrome) following intra-articular glucocorticoid injection. *J Clin Rheumatol.* 2014 Sep;20(6); p 339-340.
11. Gatos-Gatopoulos P, Kostantoudakis S, Panayiotides IG et al. Embolia cutis medicamentosa: an unusual adverse reaction to terlipressin. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):700-703.
12. Luton K, Garcia C, Poletti E et al. Nicolau Syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol.* 2006 Nov;45(11); p 1326-1328.
13. Maia LA, Pereira O, Marta R et al. Nicolau syndrome due to a traumatic finger injury with a needle : a case report with an exclusive photographic documentation. *Case Reports Plast Surg Hand Surg.* 2020;7(1); p 88-93.
14. Kim DH, Ahn HH, Kye YC et al. Nicolau syndrome involving whole ipsilateral limb induced by intramuscular administration of gentamycin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(1); p 96.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Mihail-Alexandru Badea

Disciplina de Dermatologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină, Științe și Tehnologie
"George Emil Palade", Târgu-Mureș, România
E-mail: badea.mihai2011@yahoo.com

Correspondance address: Mihail-Alexandru Badea

Dermatology Department, Faculty of Medicine, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology
"George Emil Palade" of Târgu-Mureș, Romania
E-mail: badea.mihai2011@yahoo.com