

CASOS CLINICOS

Hipersensibilidad a alopurinol

F. J. Torralba, M. Sánchez-Carbayo*, M. T. Gil, C. Gil, F. Rivera, C. Muñoz** y J. Olivares

Servicio de Nefrología. *Servicio de Análisis Clínicos. **Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario de Alicante.

RESUMEN

Presentamos un paciente varón de 65 años con un síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA), caracterizado por fiebre, rash cutáneo, hepatopatía, eosinofilia e insuficiencia renal aguda. La biopsia cutánea presentó una dermatitis subaguda con infiltrado perivascular de células mononucleares a nivel de dermis y espongiosis en epidermis. En su evolución, pese a suspender el alopurinol, persistió el deterioro de la función renal, lo que obligó a efectuar hemodiálisis, completada con esteroides tópicos y orales, con buena respuesta: remitiendo el cuadro a los diez días. En nuestro paciente el estudio de los marcadores moleculares específicos: número de eosinófilos, IgE y proteína catiónica eosinofílica, apoya la presencia de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I.

Palabras clave: **Alopurinol. Hipersensibilidad. Insuficiencia renal aguda.**

ALLOPURINOL HYPERSENSITIVITY

SUMMARY

We report of 65 year-old man with an allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) characterized by fever, skin rash, eosinophilia and acute renal failure. A skin biopsy showed subacute dermatitis with a perivascular infiltrate of mononuclear cells in the dermis and spongiosis of the epidermis. The drug was stopped and the patient was dialysed and successfully treated with topical and oral corticosteroids. His subsequent course was satisfactory and the condition had completely remitted ten days later. The study of specific molecular markers (the number of eosinophils, serum IgE and eosinophilia cationic protein) suggests the presence of a type I hypersensitivity reaction.

Key words: **Allopurinol. Hypersensitivity. Acute renal failure.**

Recibido: 17-VI-97
En versión definitiva: 19-IX-97
Aceptado: 22-IX-97

Correspondencia: Francisco Rivera
Facultad de Medicina
Apdo. Correos 374
03080 San Juan (Alicante)

INTRODUCCION

El alopurinol (ALO) se utiliza en la práctica clínica desde hace unos 30 años en el tratamiento de la hiperuricemia y de la gota. Aproximadamente el 2% de los pacientes desarrollan rash cutáneo leve¹. En 1970 se describieron los primeros casos de reacción tóxica grave secundaria a la ingesta de ALO^{2,3}, caracterizados por fiebre, rash cutáneo, eosinofilia, disfunción hepática y renal; que podían causar mortalidad en un 21-26% de los casos. El cuadro fue interpretado como una reacción de hipersensibilidad y fue denominado síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA). El SHA suele presentarse, en unos casos, con deterioro previo de la función renal (53%), y en otros como el resultado del tratamiento de hiperuricemias asintomáticas sin insuficiencia renal previa. No se conocen con exactitud los mecanismos etiopatogénicos que intervienen en el SHA. Se han descrito casos en los que el cuadro clínico sería justificable por mecanismos de hipersensibilidad inmediata tipo I, y en otros pacientes la biopatología sugiere mecanismos de hipersensibilidad tipo III. Presentamos un caso de hipersensibilidad al alopurinol, con descripción de sus manifestaciones clínicas y con estudio complementario de marcadores del mecanismo patogénico.

CASO CLINICO

Varón de 65 años con antecedentes de hipertensión arterial de cinco años de evolución tratado con reserpina, hidralazina y tiazidas. A consecuencia de un episodio de podagra con hiperuricemia seis semanas antes de su ingreso en nuestro hospital, su médico le prescribió 300 mg diarios de alopurinol. Tres semanas después, el tratamiento se suspendió por pre-

sentar fiebre, erupción cutánea, hematuria y colestasis hepática (glutámico-oxalacético transaminasa = 31 U/l, glutámico-pirúvico transaminasa = 79 U/l, gammaglutamil-transpeptidasa = 212 U/l y fosfatasa alcalina = 397 U/l), iniciando tratamiento con corticoides (prednisona 30 mg/día) y antihistamínicos con remisión parcial del cuadro. A los catorce días, coincidiendo con la disminución progresiva de esteroides, reaparecieron los síntomas. En este momento, el paciente acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital con hipertermia (40 °C), malestar general, exantema y oligoanuria; lo que justificó su ingreso.

A la exploración física su tensión arterial era de 150/80 mmHg, la auscultación cardiopulmonar era normal, no presentaba edemas, adenopatías ni visceromegalias. Destacaba una erupción maculopapulosa generalizada en placas confluyentes (respetando plantas y palmas, de predominio folicular (fig.1)



Fig. 1.—Detalle del exantema en extremidades inferiores. Rash maculopapular en placas confluyentes e irregulares.

Tabla I. Estudio de marcadores moleculares

Día	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	CH50 (UH/ml)	IgE (UI/ml)	Eo/ μ l	PCR (mg/dl)	Cr _s (mg/dl)	Urea (mg/dl)	PCE (μ g/l)
2º	102	24,0	497	1.491,5	5.900	8,95	11,5	253	378
8º	124	37,4	600	1.266,0	4.500	1,15	5,4	124	275
9º	141	37,7	595	1.030,0	2.600	1,53	3,1	127	141
10º	123	33,6	583	860,0	2.400	1,12	2,7	108	161
12º	137	36,6	605	899,5	1950	0,57	2,8	137	72,8
VN	75-140	15-40	400-750	<100	<450	<1,2	0,5-1,1	10-50	<12

Día: día de ingreso hospitalario; C3, C4: factores de complemento 3 y 4; CH50: capacidad hemolítica sérica total; IgE: inmunoglobulina E sérica total; Eo/ μ l: número de eosinófilos séricos por microlitro; PCR: proteína C reactiva; Cr_s: creatinina sérica; PCE: proteína catiónica eosinofílica; VN: valores normales. En su determinación se ha utilizado la siguiente metodología: C3 y C4 por nefelometría (Array-Beckman); CH50 por hemólisis *in vitro* (EZ Complement-Diamedix); IgE total por FIA (Stratus-Baxter Diagnostics); número de eosinófilos mediante sistema Coulter (STKS-Izasa Coulter), PCE por FEIA RAST (Autocap-Pharmacia AB), creatinina y urea por métodos espectrofotométricos (Hitachi 747-Boehringer Mannheim) y PCR por nefelometría (Array-Beckman).

Al ingreso los datos analíticos más significativas mostraban: hemoglobina = 13,2 g/dl, hematocrito = 39%, plaquetas = 153.000, creatinina = 11,5 mg/dl, urea = 253 mg/dl, ácido úrico = 11,9 mg/dl, lactato deshidrogenasa = 625 U/l. El estudio de sangre periférica reveló una leucocitosis de 12.900 μ l con una importante eosinofilia del 46%, sin atipias. La orina mostró proteinuria en rango no nefrótico (2,3 g/24 horas) y el sedimento: microhematuria (10 hematíes/campo) y eosinofilia (tinción panóptica: metanol-tiazina-xanteno). El volumen de sedimentación globular en la 1.^a hora fue de 60 mm y la proteína C reactiva de 8,95 mg/dl. La radiografía de tórax y ecografía abdominal fueron normales. Los marcadores serológicos virales de la hepatitis B y C, y del virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativos. El estudio inmunológico en suero objetivó: IgE = 1491,5 U/ml y proteína catiónica eosinofílica (PCE) = 378 μ g/l, con factores del complemento C3 y C4 en el rango de la normalidad. No se detectó la presencia de inmunocomplejos circulantes (tabla I). El estudio de anticuerpos mostró: ANA (+), (1/40), anti-DNAn (-), anti-SM = 0 UE/ml y anti-RNP = 21 UE/ml; reseñados en la tabla II.

La biopsia cutánea mostró dermatitis subaguda con infiltrado perivascular de células linfocitocitarias y algún eosinófilo en dermis. En epidermis, se observaron focos de espongiosis con exocitosis, e infiltrado en el epitelio folicular con alteración del mismo y presencia de mucina. No se evidenció vasculitis. Todo ello compatible con erupción inducida por fármacos (fig. 2).

En su evolución, el deterioro de la función renal y la existencia de oligoanuria obligó a realizar varias sesiones de hemodiálisis. Se inició tratamiento con esteroides por vía tópica (emulsión oleoacuosa de hidrocortisona al 2%), oral (prednisona 15 mg/día) y antihistamínicos. El estudio evolutivo de los marcadores moleculares de hipersensibilidad puso de manifiesto una mejoría progresiva de IgE, eosinófilos y proteína catiónica eosinofílica (PCE) séricas (tabla I). A los 10 días del ingreso desapareció

la fiebre, disminuyó el exantema y la eosinofilia y mejoró la función renal hasta alcanzar en suero una creatinina de 2,8 mg/dl.

DISCUSION

Se han descrito cuadros cutáneos, hematológicos, digestivos y otros de diversa índole relacionados con la ingesta de ALO. En 1986 Singer y Wallace⁴ recogieron 72 casos descritos en la literatura y establecieron unos criterios diagnósticos para el SHA. En la historia clínica de nuestro paciente se mostraba una clara exposición al ALO como tratamiento de una artritis gotosa que había cursado con hiperuricemia. Entre los criterios clínicos más destacables se encontraron la presencia de afectación hepática expre-

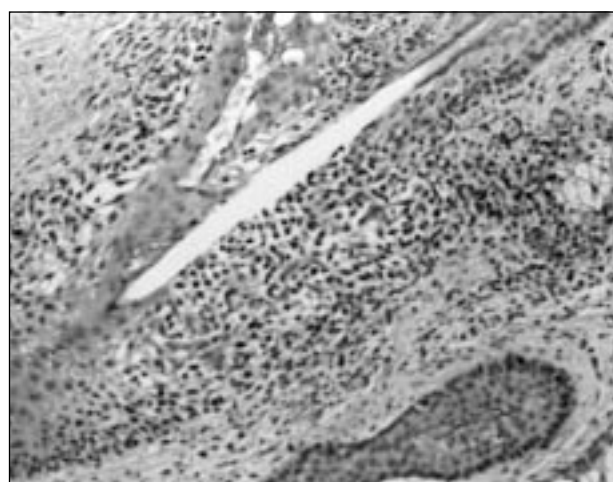
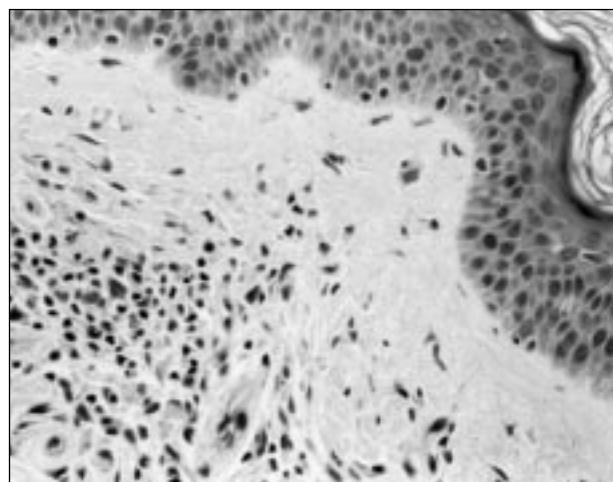


Fig. 2.—Infiltrado linfocitocitario con afectación del epitelio folicular, aparición de mucina y focos de espongiosis con exocitosis en epidermis. Infiltrado perivascular mononuclear en dermis.

Tabla II. Estudio de autoinmunidad

Autoanticuerpos	Resultados	Valores normales
ANA	(+) 1/40	(-)
Anti-DNAn	(-)	(-)
Anti-Sm (UE/ml)	0	<14
Anti-RNP (UE/ml)	21	<14

ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-DNAn: anticuerpos anti-DNA nativo; Anti-RNP: anticuerpos antirribonucleoproteína. Los anticuerpos se determinaron empleando las siguientes metodologías: ANA por inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Crithidia Luciliae-Fresenius Gull Diagnostics); anti-SM y anti-RNP por ELISA (ELAgem-Clonesystem).

sada como colestasis disociada, insuficiencia renal aguda oligúrica que requirió hemodiálisis, erupción cutánea maculopapular diseminada en placas confluyentes de predominio folicular, fiebre, leucocitosis y eosinofilia. Se descartó que los otros fármacos del tratamiento hubieran podido justificar el cuadro clínico: omeprazol, reserpina, hidralazina, hidroclorotiazida, prednisona y loratidina. En definitiva, nuestro paciente cumplía íntegramente todos los criterios de Singer y Wallace. Habitualmente transcurren entre dos y cuatro semanas desde la ingesta del ALO y el inicio del cuadro. Se sabe que en un 50% de los casos existe una insuficiencia renal crónica de base, que provocaría un acúmulo mayor del fármaco⁵. En nuestro caso la función renal del paciente era normal, antes de desarrollar la enfermedad.

La etiopatogenia de estas reacciones es aún desconocida. Algunos autores asocian el SHA a una vasculitis generalizada^{6,7} inducida por un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III⁶, caracterizado por la formación de inmunocomplejos con IgG que precipitan en el endotelio vascular y provocan la activación del complemento y el desarrollo de reacciones inflamatorias en la pared vascular. Otros autores sugieren una etiología humoral mediada por IgE, donde un mecanismo tipo I sería el responsable del SHA⁶. El estudio de los marcadores moleculares que podrían estar implicados en una u otra vía en cinco muestras consecutivas disponibles del paciente durante su ingreso, pudo ayudarnos a distinguir cual de estas vías estaba implicada en nuestro caso (tabla I). Así, la normalidad de los factores del complemento, de la capacidad hemolítica total sérica y la ausencia de inmunocomplejos parecen excluir un mecanismo de hipersensibilidad tipo III.

Hemos determinado la proteína catiónica eosinofílica (PCE) ya que su interés clínico radica en ser una proteína que sólo se detecta en el eosinófilo sanguíneo. La PCE permanece almacenada en los gránulos y se libera cuando se estimulan los eosinófilos por la IgE o por la interleucina 5, momento en el que es secretada a la circulación pudiendo llegar a alcanzar unos niveles muy elevados. Constituye así un marcador específico de la activación eosinofílica. La evolución de los valores de IgE, del número de eosinófilos y de la PCE, paralela a los niveles de urea, creatinina y PCR séricas apoya en nuestro paciente la presencia de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I. Probablemente el alopurinol o el oxipurinol (metabolito activo del fármaco) inducen una respuesta de tipo IgE, que estimularía la liberación de los gránulos contenidos en los eosinófilos, haciendo posible la eliminación al torrente sanguíneo de proteínas tóxicas, de entre las que destaca la PCE.

El mecanismo principal de acción del alopurinol y de su metabolito activo, el oxipurinol, consiste en la disminución de la síntesis de ácido úrico por inhibición competitiva de la xantina oxidasa, enzima convertidora de la hipoxantina en xantina y de ésta en ácido úrico. Como mecanismo patogénico complementario se ha propuesto la interacción de estas sustancias farmacológicamente activas con las purinas, ribonucleótidos y ácidos nucleicos a nivel celular que inducirían fenómenos de autoinmunidad.

Por este motivo, la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos antirribonucleoproteína (RNP) en nuestro paciente, parece confirmar la presencia de una respuesta autoinmune. Este fenómeno podría justificarse por tres mecanismos: a) el agente causal del síndrome sería capaz de provocar una alteración del núcleo celular, induciéndose una reacción inmune frente a la ribonucleoproteína (RNP); b) el sistema inmune reaccionaría frente al agente causal y los anticuerpos resultantes presentarían una reactividad cruzada con las RNP; c) el fármaco formaría con las RNP un neoantígeno, frente al cual se desarrollaría esta reacción inmunológica secundaria⁷. En nuestro caso, encontramos un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, siendo presumiblemente la etiología de la severa afectación renal, una nefritis intersticial inmunoalérgica; coincidiendo con fenómenos de autoinmunidad, por la presencia de autoanticuerpos. Creemos que ambos mecanismos operan en esta enfermedad, siendo la relación entre ellos poco clara. No existe un tratamiento establecido para el SHA. Se ha descrito la desensibilización al alopurinol⁸, hecho que apoya la base alérgica en el desarrollo de SHA.

El manejo más utilizado consiste en el reconocimiento precoz de la enfermedad, la supresión de la droga y una terapia de soporte apropiada. El beneficio de los esteroides no se ha definido con claridad. Lang y cols.⁹ recomiendan el uso de prednisona (40-200 mg/día). Pero otros autores consideran que los esteroides no deben de ser administrados, porque aunque podrían ser beneficiosos en la mejoría de la función renal, es improbable que tengan efectos positivos sobre las otras manifestaciones clínicas del SHA⁶. El uso de esteroides conlleva ciertas dificultades, habiéndose descrito rash de rebote al disminuir la dosis de prednisona¹⁰. Por ello la terapia glucocorticoidea debe de individualizarse valorando los riesgos y los beneficios. En nuestro caso se administraron bajas dosis de esteroides, que posiblemente intervinieran en la resolución del cuadro. Cabe destacar la ausencia de indicación clínica para el tratamiento con alopurinol en nuestro enfermo. El alopurinol está indicado en pacientes con gota establecida y particularmente en los que tienen urolit-

tiasis, debido a su efecto preventivo en el desarrollo de nefrolitiasis por ácido úrico y oxalato cálcico. Dicha profilaxis también puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal con una pobre respuesta a uricosúricos (probenecid, sulfinpirazona) y en enfermos con gota secundaria a enfermedades mieloproliferativas en donde existe una elevada proliferación y destrucción celulares¹¹.

En resumen, presentamos un caso que cumple íntegramente los criterios de Singer y Wallace para el SHA. La biopatología apunta hacia un mecanismo de hipersensibilidad tipo I. La positividad de los ANA y antiRNP, pone de manifiesto la presencia de fenómenos autoinmunes, concordantes con el mecanismo de acción intrínseco del agente causal del SHA.

BIBLIOGRAFIA

1. Auböck J, Fritsch P: Asymptomatic hyperuricemia and allopurinol induced toxic epidermal necrolysis. *Br Med J* 290: 1969-1970, 1985.
2. Kantor GL: Toxic epidermal necrolysis, azotemia and death after allopurinol therapy. *JAMA* 212: 478-479, 1970.
3. Mills RM: Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. *JAMA* 216: 799-802, 1971.
4. Singer JZ, Wallace SL: The allopurinol hypersensitivity syndrome: unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 29: 82-87, 1986.
5. San Andrés Rebollo FJ, González Rubio M, Postigo C, García C, Cabeza Alvarez CI, Viana Alonso A: Síndrome de hipersensibilidad por allopurinol: a propósito de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 191: 426-429, 1992.
6. Hande KR, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 76: 47-56, 1984.
7. Arellano F, Sacristán JA: Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *The Annals of Pharmacotherapy* 27: 337-343, 1993.
8. Webster E, Panush RS: Allopurinol hypersensitivity in a patient with severe chronic tophaceous gout. *Arthritis Rheum* 28: 707-709, 1985.
9. Lang PG: Severe hypersensitivity reactions to allopurinol. *South Med J* 72: 1361-1368, 1979.
10. Lupton GP, Odom RB: The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1: 365-374, 1979.
11. Emmerson BT: The management of gout. *N Engl J Med* 334: 445-451, 1996.