

Farmacovigilancia

Eritrodermia como presentación del síndrome DRESS asociado con alopurinol. Comunicación de un caso

Silvia Méndez Flores,* Linda García Hidalgo,* Rocío Orozco Topete*

RESUMEN

Aproximadamente 5% de la población padece hiperuricemia, que es asintomática en la mayoría. El alopurinol es un análogo de la hipoxantina, que en la práctica clínica se ha prescrito ampliamente durante más de 30 años para tratar la hiperuricemia y la gota. Con este fármaco 2% de los pacientes manifiestan un exantema leve, que generalmente desaparece después de que lo suspenden. Se ha descrito un síndrome, caracterizado por dermatitis exfoliativa, hepatitis, nefritis intersticial y eosinofilia, denominado "síndrome de hipersensibilidad al alopurinol", cuya causa –que se relaciona con la acumulación de metabolitos del alopurinol (oxipurinol)– es la disminución del aclaramiento en una insuficiencia renal y la administración de diuréticos tipo tiazida. El término síndrome DRESS (erupción cutánea por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) se ha utilizado recientemente para describir una afección que muestra características similares. Se expone un caso de síndrome DRESS, asociado con alopurinol que entre sus manifestaciones hematológicas padeció anemia hemolítica autoinmunitaria.

Palabras clave: hipersensibilidad al alopurinol, síndrome DRESS, toxicidad por alopurinol, hiperuricemia, hipersensibilidad a fármacos.

ABSTRACT

Hyperuricemia is present in approximately 5% of the population; the vast majority are asymptomatic. Allopurinol, an analog of hypoxanthine, has been widely used in clinical practice for more than 30 years for the treatment of hyperuricemia and gout. Two percent of patients develop a mild exanthema when on this drug, which usually resolves after withdrawal of the drug. A syndrome characterized by exfoliative dermatitis, hepatitis, interstitial nephritis, and eosinophilia, termed allopurinol hypersensitivity syndrome, has been described, and its etiology related to the accumulation of one of allopurinol's metabolites, oxypurinol, of which clearance is decreased in the setting of renal insufficiency and the use of thiazide diuretics. The term DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome has been recently used to describe an entity presenting with similar features. We present a case of DRESS syndrome associated with allopurinol, which also had autoimmune hemolytic anemia as hematologic manifestation.

Key words: allopurinol hypersensitivity, DRESS syndrome, allopurinol toxicity, hyperuricemia, drug hypersensitivity.

La hiperuricemia es un hallazgo de laboratorio frecuente; su presencia se ha relacionado con gota y nefropatía por ácido úrico; el tratamiento de elección es el alopurinol, ya que reduce las concen-

traciones séricas de ácido úrico y sus manifestaciones clínicas; sin embargo, su administración se ha relacionado con efectos tóxicos, principalmente cutáneos, renales y hepáticos.¹

El síndrome DRESS (erupción cutánea por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) es un término que se ha introducido recientemente para describir una toxicodermia grave de manifestación poco frecuente (ocurre en 1 por 1,000 a 10,000 exposiciones), que se caracteriza por fiebre, eosinofilia periférica (> 1,500), manifestaciones cutáneas y afectación de órganos internos, principalmente renal, hepático y cardiovascular.²

* Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

Correspondencia: Dra. Silvia Méndez Flores. Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF.

Recibido: noviembre, 2009. Aceptado: febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Méndez-Flores S, García-Hidalgo L, Orozco-Topete R. Eritrodermia como presentación del síndrome DRESS asociado con alopurinol. Comunicación de un caso. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(2):104-107.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Hombre de 30 años de edad, originario de México, DF. Ingresó por dermatosis generalizada, que en las palmas y

en las plantas se caracterizaba por eritrodermia (figura 1) con escamas gruesas, que se desprendían en forma laminar (figura 2); se acompañaban de ardor; evolución progresiva de tres semanas. Hubo pérdida de peso no intencionada de 8 kg y fiebre no cuantificada.

Cuatro meses antes del cuadro actual el paciente manifestó artralgias en los tobillos con intensidad de 3/10, que empeoraban con la marcha y que disminuían con el reposo; por lo que se le practicaron estudios de laboratorio que dieron como resultado hiperuricemia (no recordó las cifras); por tanto, se inició un tratamiento con alopurinol (no recordó la dosis), que se suspendió cuando se observó el cuadro actual.



Figura 1. Dermatitis generalizada caracterizada por eritrodermia.



Figura 2. Palmas y plantas con escamas gruesas que se desprenden en forma laminar.

Cuando el paciente ingresó tenía alteraciones en pruebas de la función hepática: elevación del aspartato transaminasa (110 U/L) y de la alanina transaminasa (67 U/L) y anemia (10.6 g/dL de Hb, 7,300 leucocitos y 1,394 eosinófilos). Durante su estancia intrahospitalaria se evidenciaron adenopatías cervicales y parahiliares mediante una TAC y las cifras de hemoglobina descendieron a 5.9 g/dL; mostró elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), haptoglobinas bajas, índice reticulocitario alto y Coombs positivo (IgG y C3); se le diagnosticó anemia hemolítica debida a anticuerpos calientes (C3 e IgG positivos). Fue

tratado con prednisona, ciclosporina y vincristina; su piel fue cuidada a base de emolientes y seis meses después de iniciado el tratamiento mostró remisión.

DISCUSIÓN

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos es una reacción aguda que se caracteriza por fiebre, dermatosis y hallazgos sistémicos, como adenomegalias, pruebas de la función hepática con resultados anormales, insuficiencia renal y cardíaca y anormalidades hematológicas, principalmente eosinofilia y linfocitosis, con linfocitos atípicos circulantes.²⁻³ Las manifestaciones clínicas ocurren entre la segunda y la sexta semanas después de haber iniciado el tratamiento y la mayoría de los casos se alivian sin secuelas cuando se interrumpe la medicación;⁴ sin embargo, se ha reportado mortalidad, incluso, en 40% de los casos. Esta afección se conoce también como síndrome de hipersensibilidad retardada multiorgánica inducido por fármacos (DIDMOHS [*drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome*], por sus siglas en inglés).⁵ Se ha relacionado con varios medicamentos, entre los que destacan los anticonvulsivos aromáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), las sulfonamidas, la dapsona, la minociclina, la moxifloxacina y el alopurinol.⁶ Para determinar su diagnóstico deben cumplirse los criterios propuestos por Bocquet y col.⁴ (cuadro 1).

El alopurinol, o 4-pirimidina hidroxipirazolo, es un análogo de la xantina, prescrito en el tratamiento de hiperuricemia (ácido úrico mayor de 7 mg/dL); con este fármaco aproximadamente 2% de los pacientes sufren efectos cutáneos leves (exantema y prurito). Sin embargo, después de su administración se ha descrito un síndrome de

toxicidad mortal, que incluye vasculitis, erupción cutánea, eosinofilia, hepatitis e insuficiencia renal progresiva llamado síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (AHS)⁷ cuyo origen se relaciona con la acumulación de uno de los metabolitos del alopurinol (oxipurinol). Los pacientes con insuficiencia renal crónica y con medicación de diuréticos tiazídicos están en mayor riesgo de llegar a padecer efectos secundarios. A pesar de las indicaciones establecidas para la prescripción de este fármaco, Arellano y col.⁸ informan que 76 pacientes –de un grupo de 101– con efectos secundarios asociados con el alopurinol no tenían indicación para este fármaco, ya que –como el caso que se reporta– fueron tratados por hiperuricemia sin datos clínicos de artropatía asociada con ésta o con manifestaciones en otros órganos. Las indicaciones actuales incluyen estados sintomáticos como: nefrolitiasis, nefropatía por ácido úrico, artritis gotosa e hiperuricemia citolítica asociada con quimioterapia en neoplasias.⁹⁻¹⁰

Se han reportado alteraciones hemáticas –como agranulocitosis y aplasia medular–, que son de comienzo brusco debido a una reacción idiosincrásica, que con frecuencia se acompaña de episodios infecciosos y de fenómenos necróticos de las mucosas. Sin embargo, en nuestro paciente la existencia de anemia asociada con hemólisis propició que se diagnosticaran neoplasias hematológicas con afección de médula ósea, ya que en las fases iniciales de la recuperación hematopoyética puede tenerse una falsa impresión citológica de “bloqueo” madurativo, que puede parecer, incluso, una leucemia aguda. En los casos reportados de anemia asociada con alopurinol, ésta ha sido de tipo aplásica, que predomina en pacientes con insuficiencia renal.¹¹⁻¹²

En este caso por elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), haptoglobinas bajas, índice reticulocitario alto y Coombs positivo (IgG y C3) se diagnosticó anemia hemolítica debida a anticuerpos calientes (C3 e IgG positivos). Se descartó proceso linfoproliferativo mediante aspirado de médula ósea y biopsia de ganglio periférico; por tanto, se concluye que la anemia hemolítica se debió a la ingestión de alopurinol, ya que no hubo otro antecedente que explicara la producción de isoanticuerpos. Al respecto, en la bibliografía se ha reportado un solo caso de anemia hemolítica asociado con alopurinol después de hacerle un trasplante hepático.¹³

El síndrome DRESS es una enfermedad que exige tratamiento rápido, ya que causa mortalidad de 10%,¹⁴

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome DRESS*

1. Erupción cutánea
2. Anormalidades hematológicas:
 - Eosinofilia > 1.5 X 10⁹/L
 - Linfocitosis atípica
3. Daño sistémico:
 - Adenopatías (> 2 cm de diámetro) o hepatitis (transaminasas al doble del valor normal).
 - Nefritis intersticial.
 - Neumonitis intersticial.
 - Carditis.

* Los tres criterios deben estar presentes.

particularmente cuando está asociado con insuficiencia hepática. La medida más importante durante el tratamiento es suspender el fármaco implicado; sin embargo, si las alteraciones sistémicas persisten aun después de suspender el fármaco, se recomienda administrar dosis de corticosteroides de 0.5-1 mg/kg/día y reducir la misma cada cuatro semanas.¹⁵ En este caso se administraron dosis mayores de esteroides combinados con otros inmunosupresores por la asociación con anemia hemolítica autoinmunitaria.

CONCLUSIÓN

El interés por este caso es comunicar una farmacodermia grave manifestada como síndrome DRESS y asociada con el alopurinol (un fármaco de administración habitual), que en general es bien tolerado, pero puede ocasionar un cuadro tóxico –caracterizado por erupción eritematosa y descamativa, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática y renal– que puede ser mortal. Así como su asociación con procesos hematológicos de tipo autoinmunitario (anemia hemolítica autoinmunitaria) que están relacionados con la producción de isoanticuerpos. Dada la gravedad de esta reacción, se insiste en que el alopurinol no se administre a pacientes con hiperuricemias asintomáticas, sino sólo a aquellos en los que se prevea un claro beneficio clínico.

REFERENCIAS

- Zinger JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986;29:82-87.
- Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137(3):357-364.
- Bonnetblanc JM. Drug hypersensitivity syndrome. *Dermatology* 1993;187:84-85.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-257.
- Sontheimer RD, Houpt KR. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:874-875.
- Roujeau J. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123-129.
- Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155(2):422-428.
- Arellano F, Sacristán JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:337-343.
- Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *Int J Dermatol* 2004;43(1):39-47.
- Keith M, Gilliland W. Updates in the management of gout. *Am J Med* 2007;120:221-224.
- Okafuji K, Shinohara K. Aplastic anemia probably induced by allopurinol in a patient with renal insufficiency. *Rinsho Ketsueki* 1990;31(1):85-88.
- Ohno I, Ishida Y, Hosoya T, et al. Allopurinol induced aplastic anemia in a patient with chronic renal failure. *Ryumachi* 1990;30(4):281-286.
- Tumgor G, Balkan C, Arıkan C, et al. Immune haemolytic anaemia induced by allopurinol after liver transplantation. *Acta Paediatr* 2007;95:762-763.
- Akam FZ, Aygun FO, Akkaya VB. DRESS like severe drug rash with eosinophilia atypical lymphocytosis and fever secondary to ceftriaxone. *J Infect* 2006;53:51-53.
- Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:293-297.