



CASO 6-2012: SÍNDROME DE DRESS POR ALOPURINOL EN UNA PACIENTE CON PROCALCITONINA ELEVADA.



Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Reporte de Caso

Recibido: 29/02/2012
Aceptado: 18/04/2012

José Alonso Acuña Feoli¹
Kattia Isabel Alfaro Salas²

¹ Especialista en Medicina Interna. Asistente del Servicio de Medicina Interna No. 4 HSJD. Coordinador local del Posgrado Medicina Interna SEP, UCR-CENDEISSS.

² Residente Geriátrica y Gerontología SEP, UCR-CENDEISSS.

RESUMEN

Se discute el caso de una paciente de 51 años con rash maculopapular generalizado y fiebre, con antecedente de ingestión de alopurinol desde un mes previo, indicado por hiperuricemia asintomática, en quien luego de múltiples estudios de laboratorio y gabinete, así como cultivos negativos, pese a la presencia de procalcitonina elevada, no se logró documentar un agente infeccioso; por el contrario, se demostró por biopsia, hemograma y la evolución clínica con el tratamiento médico, que se trataba de un síndrome de DRESS por alopurinol.

ABSTRACT

In this article we present a 51-year-old female, with a generalized maculopapular rash and fever, who presented to our hospital. She started allopurinol 1 month ago, prescribed for asymptomatic hyperuricemia treatment. After clinical and laboratory assessment, as well as negative blood cultures, despite high levels of procalcitonin, infectious diseases were ruled out. Clinical improvement with medical treatment supports the diagnosis of DRESS syndrome caused by allopurinol. This diagnosis was confirmed by biopsy.

PALABRAS CLAVE

Alopurinol. Maculopapular. Rash. DRESS

KEY WORDS

Allopurinol. Maculopapular. Rash. DRESS.



CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años, empacadora en una fábrica de alimentos. $G_6P_3A_3C_0$, menopausia hace 2 años sin utilización de terapia de sustitución hormonal. Portadora de hiperuricemia asintomática, en tratamiento con alopurinol desde hace un mes y antecedente de dengue clásico hace 3 años (2007).

Ingresó por cuadro de 10 días de evolución de fiebre cuantificada en 40°C , de aparición variable durante el día y la noche, asociada a cefalea de predominio frontal, dolor retroocular, mialgias, artralgias, vómitos, alteración del gusto y malestar general, sin historia de sangrados anormales. No tenía antecedente de viajes fuera del Valle Central o contacto con personas enfermas en el hogar o el trabajo. Tres días antes del inicio de la fiebre, recibió amoxicilina, debido a sepsis oral que resolvió sin complicaciones. Fue valorada inicialmente en la Clínica Periférica donde se catalogó como dengue clásico y estuvo en control. A los 3 días del inicio de la fiebre, presentó rash maculopapular difuso, pero debido a la presencia de ictericia y alteración en las pruebas de función hepática, fue referida al HSJD.



Figura 1: Manifestación cutánea a las 3 semanas posterior al uso de alopurinol.

Al ingreso le fueron realizados estudios de laboratorio que evidenciaron alteración mixta de pruebas de función hepática, con predominio de colestasis (AST 188 IU/l, ALT 117 IU/l, FA 904 IU/l, GGT 978 IU/l). El ultrasonido de abdomen demostró esteatosis hepática leve, con hepatoesplenomegalia leve. El hemograma de ingreso con 5% de linfocitos estimulados, 5% de

eosinófilos, que aumentaron durante el internamiento hasta alcanzar un 35% del diferencial y elevación de procalcitonina a 5.88 ng/dl.

Al historiar a la paciente durante el internamiento, se documentó que previo al inicio de los síntomas, había estado ingiriendo alopurinol por espacio de un mes, el cual fue prescrito en el primer nivel por la presencia de poliartalgias sin evidencia de artritis. Además había recibido colchicina por la misma razón.

Los cultivos de orina, sangre y médula ósea fueron negativos por bacterias. Prueba presuntiva por dengue y leptospira negativas, serología por HIV, virus Epstein Barr, hepatitis A, B y C negativas. VDRL no reactivo. Pruebas febriles normales. Prueba por *toxocara* en zona gris. BAAR en orina negativo. Test de Morera negativo.

Niveles de inmunoglobulinas A, G y M dentro de rangos normales, niveles de ácido úrico discretamente elevado para el género femenino (6.9 mg/dl), Coombs directo negativo.

La paciente presentó al ingreso elevación de la velocidad de eritrosedimentación (VES) en 44 mm/h y de la proteína C reactiva (PCR) en 9.04 mg/dl, junto con la elevación de la procalcitonina ya anotada. Nivel de Ferritina en 396 ug/l. EKG normal. ANCA_C y ANCA_P negativos. Anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso negativos. Ecocardiograma normal, sin vegetaciones. No se documentó vegetaciones, fracción de eyección 55 a 60%. Se realiza un aspirado de la médula ósea que muestra reacción eosinofílica sin células malignas ni presencia de células displásicas.

La biopsia de piel (Fig. 2) evidenció inflamación crónica perivascular (linfocítica) moderada, con ocasionales neutrófilos, sin evidencia de vasculitis. Compromiso mínimo focal de la basal epidérmica con necrosis de células aisladas y espongirosis discreta, sin evidencia de eosinófilos, compatible con reacción medicamentosa tipo morbiliforme.

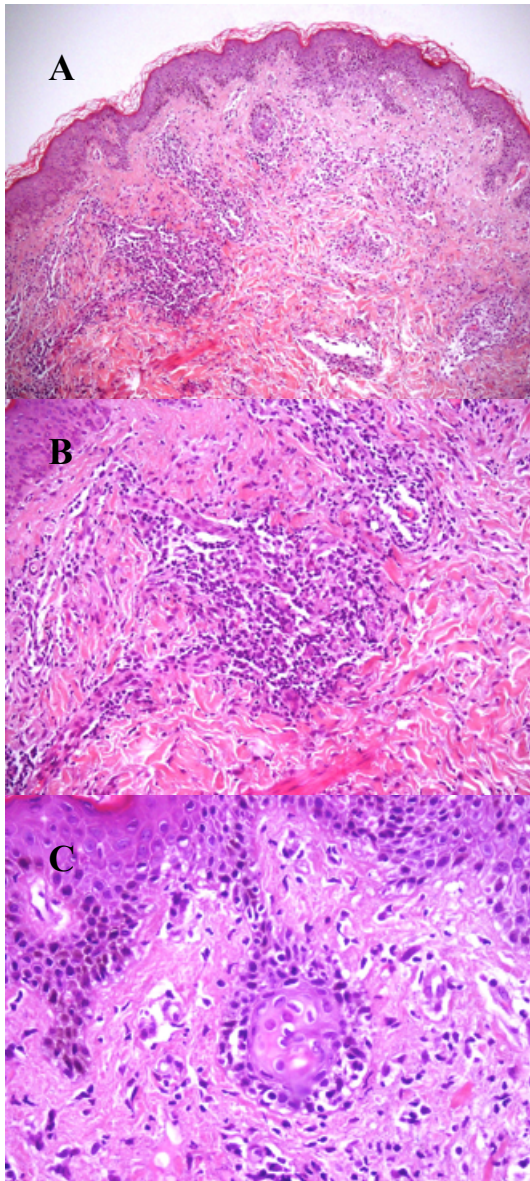


Figura 2: Micrografía de las las biopsias de piel tomadas a la paciente donde se muestra: A. Inflamación crónica perivascular sin vasculitis, ausencia de eosinófilos. B. Infiltrado inflamatorio crónico. C. Compromiso focal basal epidérmico con espongiosis



Figura 3: Evolución de las lesiones 7 días posterior al inicio de esteroides a dosis de 1 mg por kilo de peso.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos son una situación frecuente en la práctica clínica y su severidad es variable⁽¹⁾. Tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que se pueden presentar en forma temprana o tardía, asociadas a uso de un determinado medicamento y debido a diversos mecanismos⁽¹⁾.

El síndrome de hipersensibilidad por drogas es un tipo de farmacodermia idiosincrática de presentación rara (ocurre en 1 por cada 1000 a 1 por cada 10000 exposiciones)⁽²⁻³⁻⁴⁾ y potencialmente fatal, que se presenta desde una hasta ocho semanas después de la exposición al fármaco⁽²⁻³⁻⁴⁾, donde clínicamente el paciente puede presentarse con fiebre, erupción cutánea y compromiso de órganos internos, principalmente a nivel renal, hepático y cardiovascular. Dicho síndrome ha sido reportado con una amplia gama de medicamentos, dentro de los que destacan los anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), antibióticos, sobre todo los de tipo beta-



lactámico, sulfonamidas, moxifloxacina, dapsona, minociclina, terfenadina, antirretrovirales y el alopurinol, entre otros⁽²⁻³⁻⁴⁻⁵⁾. Para establecer el diagnóstico se debe cumplir los criterios propuestos por Bocquet y col para tal fin en 1996⁽²⁾, los cuales se describen en el cuadro 1.

1. Erupción Cutánea
2. Anormalidades Hematológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia > 1.5 x 10⁹/L. • Linfocitosis atípica.
3. Daño sistémico
<ul style="list-style-type: none"> • Adenopatías (> 2cm de diámetro) o • Hepatitis (transaminasas al doble del valor normal). • Nefritis intersticial. • Neumonitis intersticial • Carditis.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del Síndrome de DRESS (*)

(*) Los 3 criterios deben estar presentes.

Fuente: Dermatología Rev Mex Vol 54, Num 2. Marz-abril, 2010

La mayoría de las manifestaciones clínicas se alivian sin secuelas cuando se interrumpe el fármaco, sin embargo, en algunos casos las lesiones evolucionan severamente, conduciendo a una mortalidad de incluso un 40% de los pacientes dependiendo del fármaco⁽²⁾. Es en estos casos en los que se requiere de un mayor control y seguimiento para evaluar la severidad de la reacción y por lo general, la utilización de esteroides a dosis altas (prednisona en dosis de 1 a 2 mg/kg/día o pulsos de metilprednisolona de 1 g/d por 3 días)⁽³⁾, con el fin de controlar la respuesta sistémica.

En algunos casos se puede presentar elevaciones leves de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, no obstante, en la mayoría de los casos no se presenta elevación de la procalcitonina, un precursor de la calcitonina considerado un reactante de fase aguda que por lo general se incrementa principalmente en respuesta a infecciones por bacterias, producto de la liberación de endotoxinas, exotoxinas y citocinas⁽⁶⁾, aunque también se puede elevar en presencia de neoplasias y padecimientos autoinmunes⁽⁶⁾. Sin embargo, no se ha documentado incremento en la inflamación crónica ni en las reacciones alérgicas y presenta niveles indetectables en los individuos sanos⁽⁶⁾.

En este caso, la paciente presentó un cuadro clínico subagudo, con el antecedente de la utilización de antibióticos debido a una sepsis oral y el antecedente de un diagnóstico reciente de hiperuricemia en tratamiento con alopurinol. Aunque inicialmente se consideró una causa infecciosa asociada, debido a los niveles elevados de la procalcitonina, no se logró documentar en ningún momento un proceso infeccioso bacteriano o viral de fondo, todos los cultivos y serologías fueron negativos, así como los estudios por autoinmunidad.

Al replantear el caso, analizando el inicio del tratamiento por hiperuricemia, se vio que la paciente cumplía con los criterios para síndrome de DRESS (por sus siglas en inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). En primera instancia, por la presencia de compromiso cutáneo y fiebre, asociado a eosinofilia y hepatitis aguda. Clínicamente presentaba además disnea con un fino infiltrado reticulonodular en la radiología convencional, no obstante, los síntomas estuvieron más en relación a neumopatía subyacente (por antecedente de tabaquismo) que a neumonitis, que no pudo documentarse tomográficamente. No se logró documentar afectación renal pero la biopsia de piel fue sugestiva de reacción de hipersensibilidad por fármacos.

Los controles de procalcitonina fueron normales y luego del inicio de los esteroides y la suspensión del alopurinol, los síntomas cutáneos mejoraron notablemente, el eritema desapareció al igual que la fiebre y la paciente experimentó una mejoría clínica importante.

Las reacciones por alopurinol han sido debidamente documentadas en la literatura. Aproximadamente un 2% de los pacientes pueden presentar efectos cutáneos leves (exantema y prurito)⁽²⁻⁷⁾, aunque también se ha descrito un síndrome de toxicidad mortal, que incluye vasculitis, erupción cutánea, eosinofilia, hepatitis e insuficiencia renal progresiva, denominado "Síndrome de Hipersensibilidad por Alopurinol"⁽²⁻⁵⁻⁷⁾, cuyo origen está asociado con la acumulación de uno de sus metabolitos denominado oxipurinol, siendo los pacientes de mayor riesgo aquellos que consumen diuréticos tiazídicos⁽²⁻⁷⁾.

En casos graves también se ha documentado alteraciones hemáticas de inicio brusco, debidas



a una reacción idiosincrática, como agranulocitosis y aplasia medular⁽²⁻⁵⁾ y que con frecuencia se acompañan de episodios infecciosos y de fenómenos necróticos de las mucosas⁽²⁾. La mortalidad por este síndrome asciende hasta un 25%, superior al 10% reportado para el Síndrome de DRESS⁽⁵⁻⁷⁾.

En el presente caso, aunque la paciente llegó a presentar afectación de la mucosa oral en el transcurso de su evolución clínica, no presentó datos sugestivos de anemia hemolítica o aplasia medular, como se pudo corroborar por la biopsia de médula ósea, lo cual se puede atribuir en parte al inicio temprano de los esteroides, que está descrito que contribuye en la detención de la progresión de los síntomas sistémicos.

Finalmente, es importante recalcar que aunque aproximadamente un 5% de la población padece de hiperuricemia⁽²⁻⁵⁻⁷⁾, ésta es asintomática en su mayoría y los pacientes no llegan a desarrollar gota ni presentan enfermedad cardiovascular secundaria, como se pensaba en el pasado, motivo por el cual no ameritan tratamiento médico, quedando éste reservado para aquellos pacientes que presentan gota con o sin *tofi* subcutáneos, ataques frecuentes de artritis gotosa y pacientes con urolitiasis⁽²⁻⁵⁻⁷⁾.

El alopurinol es un análogo de la hipoxantina, que continua siendo luego de 40 años, uno de los medicamentos de primera elección para el tratamiento de hiperuricemia y gota, debido a buena tolerancia, su eficacia y fácil administración una vez al día⁽²⁻⁷⁾. No obstante, no hay que dejar de lado sus efectos adversos severos y el riesgo de interacción medicamentosa, por lo que no se justifica en la actualidad, su utilización en los pacientes asintomáticos o con síntomas inespecíficos.

En este caso, la paciente no tenía una historia clara de hiperuricemia sintomática, de hecho no tenía historia de gota o artritis gotosa previa al inicio del tratamiento, solo de poliartralgias migratorias de pequeñas y grandes articulaciones, cuya presentación no es característica de hiperuricemia, motivo por el cual se cuestiona la utilización crónica de alopurinol.

CONCLUSIONES

El Síndrome de DRESS es una entidad poco frecuente pero potencialmente mortal, desencadenada por múltiples fármacos, dentro de los que se encuentra el alopurinol, un medicamento de uso relativamente común.

La presentación inicial puede ser confusa, incluso sugestiva de procesos infecciosos con elevación de la procalcitonina. Siempre se debe sospechar ante la presencia de fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas en las primeras seis semanas posteriores al inicio del tratamiento.

Aunque en la literatura no se asocia la elevación de la procalcitonina en los procesos alérgicos, llama la atención la elevación en este caso, sin la presencia de un proceso infeccioso asociado, por lo que habría que considerar a futuro, la posibilidad de que se puedan evidenciar elevaciones en estos casos, para lo cual habrá que analizar su comportamiento en otros pacientes con síndrome de DRESS.

BIBLIOGRAFÍA

1. García P. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las alergias a fármacos. *JANO* 2006;1630:24-30.
2. Méndez S García L Orozco R. Eritrodermia como presentación del Síndrome DRESS asociado con alopurinol Comunicación de un caso. *Dermatología Rev Mex* 2010;54:104-107
3. Moreno M Díaz M Dancziger E Kaminsky A. Síndrome de Hipersensibilidad. *Dermatología Peruana* 2004;14:44-51.
4. Ben-Ari K Brenner S. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: Sex and the Causative Agent. *SKINmed* 2007;6:271-273.
5. Gutiérrez A et al. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 2005;331:623-628.
6. Martínez M Hernández C Baltazar J. Procalcitonina: un marcador de sepsis. *Anestesia en México* 2004;16:159-163.
7. Markel A. Allopurinol-Induced DRESS Syndrome. *IMAJ* 2005;7:656-660.