

NECROSE HEPÁTICA FATAL POR ALOPURINOL

S. PEREIRA, J. ALMEIDA, A.O. SILVA, M. QUINTAS, O. CANDEIAS, F. FREITAS
Serviço de Medicina 2. Hospital de S. João. Porto

RESUMO

O síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (SHA) é uma reacção grave, potencialmente letal. O exantema máculo-papular, a febre, a eosinofilia e manifestações mais graves, como a necrólise epidérmica tóxica, a vasculite aguda e alterações acentuadas das funções hepática e renal, são manifestações deste síndrome. Os autores descrevem um caso fatal de necrose hepática num doente medicado com alopurinol por hiperuricemia assintomática. Descrevem-se ainda os factores de risco mais frequentemente associados ao desenvolvimento do SHA, assim como as medidas mais importantes para a prevenção da sua ocorrência e diminuição da mortalidade a ele associada.

SUMMARY

Massive Hepatic Necrosis due to Allopurinol

Allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) is a severe reaction which is potentially lethal. Exanthematous rash, fever, eosinophilia, and other severe reactions such as toxic epidermal necrolysis, acute vasculitis, and severe hepatic and renal dysfunctions are manifestations of this syndrome. The authors report a case of lethal massive hepatic necrosis due to allopurinol in a patient with asymptomatic hyperurycemia. They also describe the risk factors most frequently associated with the development of AHS and the strategy for its prevention and consequent reduction of the mortality associated with this syndrome.

INTRODUÇÃO

O síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (SHA) é uma reacção grave, potencialmente letal, associada ao uso do alopurinol¹⁻⁷. A maioria dos doentes com SHA apresentam manifestações cutâneas, febre, eosinofilia, lesão hepatocelular aguda e deterioração da função renal (1-3,8). Os doentes com insuficiência renal prévia ou em tratamento simultâneo com diuréticos têm risco aumentado de virem a desenvolver SHA^{1-3,5,9-11}.

Este artigo refere-se a um caso fatal de necrose hepática num doente medicado com alopurinol por hiperuricemia assintomática.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 80 anos, caucasiano. Recorreu ao Serviço de Urgência por apresentar exantema generalizado e febre com evolução de quinze dias.

Cerca de três semanas antes tinha sido identificada hiperuricemia, tendo sido medicado com alopurinol (300 mg por dia). Uma semana depois de ter iniciado o tratamento teve febre e foi medicado com roxitromicina e nimesulide. Vinte e quatro horas depois surgiu exantema máculo-papular generalizado, pruriginoso, com envolvimento da face e das palmas das mãos. Recorreu novamente ao seu médico assistente que suspendeu os fármacos anteriores e o medicou com bêtametasona (tópico) e anti-histaminico (oral). Manteve a administração do alopurinol até à altura do internamento. Não tinha outras queixas, nomeadamente mialgias ou artralguas.

O doente não tinha tido em nenhuma altura episódios de gota e desconhecia alterações da função renal. Tinha realizado cirurgia a hérnia inguinal cerca de 12 anos antes. Era ex-fumador (fumou um maço por dia até 10 anos antes), e tinha hábitos alcoólicos moderados.

Negava o uso de qualquer fármaco na altura em que iniciou a terapêutica com alopurinol.

Na admissão, apresentava-se consciente, colaborante e orientado. A pele e mucosas estavam coradas, sem cianose, com escleróticas ictéricas. Apresentava exantema eritematoso generalizado, com atingimento da face, palmas das mãos e plantas dos pés e descamação cutânea da face. As mucosas não apresentavam lesões. Não tinha petéquias nem equimoses. Não havia rigidez da nuca. A temperatura axilar era de 38,7°C, pulso radial de 80 por minuto, rítmico, tensão arterial de 104/60 mmHg e frequência respiratória de 24 por minuto, regular. A auscultação cardíaca era normal e os sons respiratórios estavam presentes bilateralmente, não apresentando ruídos adventícios. O abdómen era depressível, indolor, o fígado e o baço não eram palpáveis. Dos exames complementares realizados no Serviço de Urgência (*Quadro 1*) salienta-se a presença de leucocitose e neutrofilia, ureia e transaminase glutâmico-pirúvica aumentadas. No sedimento urinário evidenciou-se eritrocitúria (>100 eritrócitos por campo). A radiografia pulmonar não mostrou alterações pleurais ou parenquimatosas e o índice cárdio-torácico era de 0,5. Iniciou terapêutica com hidratação

Quadro 1 - Exames complementares realizados no Serviço de Urgência e no internamento

	31/12	5/1
Hemoglobina (g/dl)	16.5	17.5
VG (%)	50.2	48.9
Leucócitos ($\times 10^9/l$)	13.4	20.2
Neutrófilos ($\times 10^9/l$)	10.7	14.3
Eosinófilos ($\times 10^9/l$)	<0.5	<0.5
Plaquetas ($\times 10^9/l$)	95	44
Glicose (g/l)	2.05	2.25
Ureia (g/l)	1.50	2.47
Creatinina (mg/l)		46.9
TGO (U/l)	378	1198
TGP (U/l)	498	1945
Sódio (mEq/l)	136	150
Potássio (mEq/l)	3.6	3.9
Proteínas totais (g/l)		31.5
Albumina (g/l)		21.5
APTT (seg.)*	47	95.7
Tempo Quick (seg.)*	32	61.3
P e P (U/ml)*		0.04
Fibrinogénio (mg/dl)*		97

*Valores de referência: APTT: 23,0 - 34,0 segundos; Tempo Quick: 11,5 - 13,15 segundos; P e P: 0,70 - 1,25 U/ml; Fibrinogénio: 190 - 400 mg/dl

por via endovenosa, doxiciclina (100 mg, qid, VO), cefazidima (1 g, tid, EV) e prednisolona (75 mg por dia).

Durante o internamento, o doente ficou sem febre mas manteve exantema generalizado. A descamação cutânea tornou-se mais evidente, sobretudo na face, verificando-se o aparecimento de placa necrótica na orofaringe (*Figuras 1 a 3*). A icterícia tornou-se mais acentuada e o doente começou a apresentar alterações do estado de consciência, com confusão acentuada, sem flapping. Seis dias após a admissão entrou em coma. Identificou-se aci-



Fig. 1 -



Fig. 2 -



Fig. 3 -

dose metabólica grave e agravamento das funções hepática e renal (Quadro I), com oligúria e hipotensão. Nas hemoculturas (colhidas no dia da admissão) isolou-se um *Staphylococcus coagulase negativo*, a serologia para despiste de febre escaro-nodular foi negativa. Iniciou terapêutica com ciprofloxacina e tratamento de suporte, incluindo transfusão de plasma fresco, expansores plasmáticos e aminas vasoativas, mantendo corticoterapia em doses altas. No entanto, todas as medidas foram ineficazes, vindo o doente a falecer oito dias após a admissão. A família recusou a realização da autópsia.

DISCUSSÃO

O alopurinol é um fármaco de uso corrente, habitualmente bem tolerado^{2,3,7,9}. No entanto, embora raros, são reconhecidos efeitos adversos potencialmente letais associados ao tratamento com alopurinol^{1,3,4,10-13}, nomeadamente o síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (SHA).

No início dos anos 70 surgiram as primeiras descrições de SHA³⁻⁷. Desde então a maioria das descrições consistem em casos individuais ou séries pequenas², de forma que a sua incidência é desconhecida, embora pareça ser baixa¹. Por outro lado, avaliando globalmente os síndromes de hipersensibilidade, o alopurinol é um dos fármacos mais vezes implicado^{14,15}.

Em 1986, Singer e Wallace definiram de forma sistematizada critérios de diagnóstico de SHA. Os critérios major são: agravamento da função renal, lesão hepatocelular aguda, e presença de rash, incluindo quer a necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme ou dermatite máculo-papular ou esfoliativa difusa. Os critérios minor são: febre, eosinofilia, e leucocitose. O diagnóstico de SHA requer história de exposição ao alopurinol, ausência de exposição a outros fármacos que possam causar um quadro clínico semelhante e a presença de pelo menos dois dos critérios

major ou um dos critérios major mais pelo menos um dos critérios minor⁸.

Dos casos descritos na literatura verificou-se que a febre ocorre com uma frequência de 87 a 95%, o rash em cerca de 90%, leucocitose em cerca de 40%, eosinofilia de 60 a 73%, hepatite em cerca de 70%, e agravamento da função renal em 45%^{1,2}. A idade e o sexo não parecem influenciar a susceptibilidade ao SHA¹⁻³. O tempo de duração do tratamento com alopurinol antes do aparecimento do síndrome é muito variável, podendo ir de 1 dia a 2 anos, com média entre 1 a 1,5 mês¹⁻³. A maioria dos doentes estava a tomar uma dose "standard" (200 a 400 mg por dia) do fármaco¹⁻³.

As reacções graves ao alopurinol ocorrem com mais frequência nos doentes com insuficiência renal prévia^{2,3,5,10,11} ou em tratamento simultâneo com diuréticos^{1,2,5,9}. A função renal parece ser um determinante importante no desenvolvimento do síndrome. Isto porque a concentração sérica do principal metabolito do alopurinol, o oxipurinol, depende primariamente da função renal, tendo sido sugerida uma associação entre concentrações altas de oxipurinol e SHA^{1-3,7}.

A mortalidade associada ao SHA variou, em diferentes séries, entre 21 a 26,7%¹⁻³. Nas complicações graves ao alopurinol a complicação que mais frequentemente leva à morte é a sépsis^{7,11,12,14}. Numa das séries publicadas com o maior número de casos, verificou-se que o agravamento da insuficiência renal não agravou o prognóstico. Por outro lado, a mortalidade foi mais alta nos doentes que tiveram aumento marcado da transaminase glutâmico-pirúvica ou que desenvolveram sépsis¹.

Não havendo tratamento específico para o SHA, a prevenção de uma evolução grave requer o reconhecimento precoce do síndrome, a suspensão do fármaco e a instituição de terapêutica de suporte¹. O rápido reconhecimento de reacções graves a um fármaco é importante, já que a medida inicial é a sua suspensão imediata. A presença de rash morbiliforme é a apresentação inicial mais frequente de reacções graves, incluindo síndrome de Lyell e síndrome de hipersensibilidade. A presença de urticária, bolhas, úlceras, púrpura, envolvimento de mucosas, febre ou adenopatias, quase sempre implica a evolução para uma situação mais grave¹⁴. A eficácia dos corticoides no tratamento do SHA ainda não foi comprovada e o seu uso continua controverso^{1,9,14}.

No caso clínico que descrevemos verificamos a presença dos critérios para o diagnóstico de SHA. Neste caso associaram-se diversos factores agravantes do prognóstico, nomeadamente a presença de lesões nas mucosas, febre, subida marcada da transaminase

glutâmico-pirúvica, sépsis e demora no reconhecimento do síndrome. Desconhece-se se teria insuficiência renal prévia e, portanto, susceptibilidade aumentada para o desenvolvimento do SHA. A suspensão tardia do alopurinol pode ter contribuído para a evolução fatal do quadro clínico.

Como observação final salienta-se que a maioria dos casos de SHA descritos na literatura, tal como o caso apresentado, reportam-se a doentes medicados com alopurinol por hiperuricemia assintomática^{1,2}. Como factor agravante a maior parte destes doentes não tinha ajustamento da dosagem de acordo com a função renal^{1,2}. Assim, as medidas mais importantes para a prevenção da ocorrência do SHA e da mortalidade a ele associada, são: o uso do alopurinol apenas nas situações em que este fármaco está indicado, o que não é o caso da hiperuricemia assintomática^{1,2,9}, o ajuste da dose para o grau de insuficiência renal^{1,2} e a sensibilização dos médicos e dos doentes para a possibilidade da sua ocorrência.

BIBLIOGRAFIA

1. ARELLANO F, SACRISTÁN JA: Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 337-43
2. HANDE KR, NOONE RM, STONE WJ: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76: 47-56
3. LUPTON GP, ODOM RB: The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 365-74
4. BUTTLER RC, SHAH SM, GRUNOW WA, TEXTER EC: Massive hepatic necrosis in a patient receiving allopurinol. *JAMA* 1977; 237: 473-4
5. YOUNG JL, BOSWELL RB, NIES AS: Severe allopurinol hypersensitivity. Association with thiazides and prior renal compromise. *Arch Intern Med* 1974; 134: 553-8
6. MILLS RM: Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. *JAMA* 1971; 216: 799-802
7. KANTOR GL: Toxic epidermal necrolysis, azotemia, and death after allopurinol therapy. *JAMA* 1970; 212: 478-9
8. SINGER JZ, WALLACE SL: The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 82-7
9. EMMERSON BT: The management of gout. *N Engl J Med* 1995; 334: 445-51
10. YU RCH, CHU TC: Allopurinol-induced toxic pustuloderma. *Br J Dermatol* 1993; 128: 95-8
11. ELLMAN MH, FRETZIN DF, OLSON W: Toxic epidermal necrolysis associated with allopurinol administration. *Arch Dermatol* 1975; 111: 986-90
12. ROUGEAU JC, GUILLAUME JC, FABRE JP et al.: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42
13. DAN M, JEDWAB M, PELED M, SHIBOLET S: Allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis. *Inter J Derm* 1984; 23: 142-4
14. ROUGEAU JC, STERN RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85
15. BIGBY M, JICK S, JICK H, ARNDT K: Drug-induced cutaneous reactions: A report from the Boston collaborative drug surveillance program on 15438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358-63