

## Síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol simulando linfoma cutâneo

*Allopurinol hypersensitivity syndrome presenting as cutaneous lymphoma*

Paulo Rodrigues\*, Cândida Fernandes\*\*, João Machado\*\*\*, Orlando Cardoso\*\*\*\*, Fátima Pereira\*\*\*\*\*, Aida Botelho\*\*\*\*\*, Ana Afonso\*\*\*\*\*, Rui Proença\*\*\*\*\*

### Resumo

As reacções cutâneas secundárias às drogas são frequentes (em 2 a 3% dos doentes hospitalizados); embora na maioria sem gravidade, num pequeno número de casos podem atingir elevada morbilidade e mortalidade. É por isso essencial o rápido reconhecimento das reacções mais graves, como por exemplo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de hipersensibilidade. Neste último as drogas mais frequentemente responsáveis são os antiepilépticos, sulfonamidas e alopurinol. Os síndromes de hipersensibilidade a fármacos assumem raramente características clínicas e sobretudo histológicas quase indistinguíveis dos verdadeiros linfomas cutâneos. Nestes casos a diferenciação entre estas duas entidades, embora difícil, é muito importante pelas naturais implicações terapêuticas.

A este propósito os autores descrevem o caso clínico de um doente de 51 anos, com febre elevada de início abrupto e eritrodermia, em que o exame histológico das biópsias cutânea e ganglionar foi de linfoma cutâneo de células T com envolvimento gan-

glionar específico. Veio no entanto a apurar-se que o doente tinha sido medicado com alopurinol duas semanas antes do início da febre. As características clínico-laboratoriais e a evolução vieram a comprovar o diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol.

Palavras chave: síndrome de hipersensibilidade, pseudo-linfoma cutâneo, alopurinol

### Abstract

Adverse cutaneous reactions to drugs are frequent (2 to 3 percent of hospitalized patients); although most are not severe, a few are related with high rates of morbidity and mortality. Rapid recognition of severe reactions is essential, such as Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. The drugs most often responsible for the hypersensitivity syndrome are anticonvulsants, sulphonamides and allopurinol. Hypersensitivity syndrome induced by drugs in rare instances present clinical characteristics and even a histologic picture indistinguishable from true cutaneous lymphoma. In these cases the differentiation between the two clinical entities although difficult, is very important due to the natural therapeutic implications.

The authors present a 51-years old patient with rapid installation of high fever and erythroderma. The histologic findings of the cutaneous and lymph node biopsies were of cutaneous T-cell lymphoma with specific lymph node involvement. However, we were informed that the patient had been medicated with allopurinol, two weeks before the symptoms. The clinical and analytical characteristics and the clinical evolution, confirmed the diagnosis of allopurinol hypersensitivity syndrome.

Key words: hypersensitivity syndrome, cutaneous pseudolymphoma, allopurinol

### Introdução

O termo síndrome de hipersensibilidade a fármacos refere-se a reacções idiossincrásicas específicas graves, que tipicamente incluem rash cutâneo e febre, muitas vezes com hepatite, artralguas, linfadenopatia ou alterações hematológicas (eosinofilia e linfocitose atípica)<sup>1</sup>. Surgem habitualmente 2 a 6 semanas após o início da administração do fármaco, mais tarde que a maior parte das outras reacções cutâneas graves<sup>1</sup>.

As manifestações cutâneas descritas neste síndrome incluem praticamente todos os tipos clínicos de reacções cutâneas a fármacos, das erupções morbiliformes à necrólise epidérmica tóxica. Ocasionalmente ocorre hiperplasia linfóide atípica e formas de pseudo-linfoma

\*Interno do internato complementar de Medicina Interna.

\*\*Interna do internato complementar de Dermatologia

\*\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*\*Assistente eventual de Medicina Interna

\*\*\*\*\*Assistente Hospitalar de Dermatologia

\*\*\*\*\*Assistente Hospitalar de Hematologia

\*\*\*\*\*Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

\*\*\*\*\*Director do Serviço 1 de Medicina

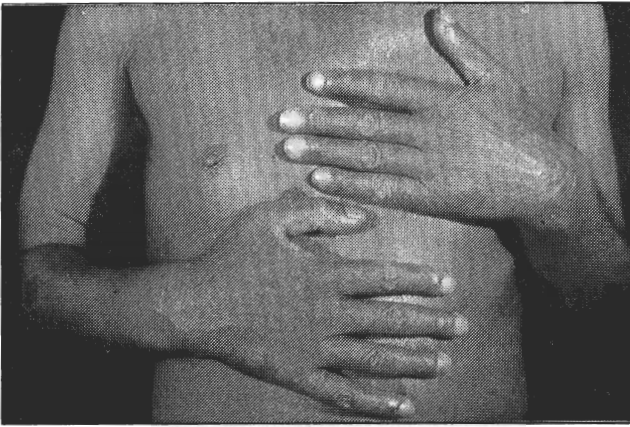
Serviço 1 de Medicina Hospital de Curry Cabral

Serviço de Dermatologia Hospital de Curry Cabral

Serviço de Anatomia Patológica Hospital de Curry Cabral

Serviço de Hematologia do Hospital de Santo António dos Capuchos

Recebido para publicação a 05.09.96



**Fig. 1- Lesões eritematosas generalizadas**



**Fig. 2- Lesões violáceas com acentuação folicular nos membros**

cutâneo<sup>1</sup>. Nestes últimos casos o quadro pode geralmente regredir com a suspensão do fármaco, mas curiosamente estão descritos casos de evolução para linfoma com hidantina e carbamazepina após uma fase transitória de pseudo-linfoma<sup>2</sup>.

Os pseudo-linfomas que surgem como reacções a fármacos colocam problemas pertinentes de diagnóstico diferencial com os linfomas, uma vez que o quadro histológico das duas entidades pode ser sobreponível, sendo só possível diferenciá-los pela evolução e pelas manifestações clínico-laboratoriais<sup>3,4</sup>.

Os anti-epilépticos e as sulfonamidas são as causas mais frequentes de síndrome de hipersensibilidade a fármacos; mais raramente, encontra-se associado ao captopril, sais de ouro e alopurinol<sup>1</sup>. Este último é o fármaco mais utilizado na terapêutica da hiperuricemia e em cerca de 10% dos doentes que o utilizam encontram-se efeitos secundários (rash ou queixas gastro-intestinais), que são habitualmente benignos e auto-limitados. Raramente surgem quadros clínicos de maior gravidade, como o síndrome de hipersensibilidade.



**Fig.3- Epidermotropismo com abscessos de Pautrier na epiderme**

A este propósito, os autores descrevem um caso clínico invulgar de um doente com tuberculose pulmonar, em terapêutica antibacilar desde há dois meses, que desenvolveu um quadro de febre elevada, eritrodermia, linfadenopatia, eosinofilia, linfocitose atípica e hepatite e em que o exame histológico das biópsias cutânea e ganglionar foi de linfoma cutâneo de células T (LCCT) com envolvimento ganglionar específico. Veio no entanto a apurar-se que o doente tinha sido medicado com alopurinol duas semanas antes do início do quadro clínico. As características clínico-laboratoriais e a evolução comprovaram o diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (SHA).

### Caso clínico

Doente de 51 anos, de raça negra, casado, natural de Cabo Verde e residente em Carcavelos há 30 anos, admitido no Serviço de Dermatologia por quadro de início súbito, com uma semana de evolução, de febre elevada (40°C) e eritrodermia, acompanhando-se de odinofagia e tossícuca. Tratava-se de um doente com tu-

berculose pulmonar (baciloscopias positivas), em tratamento com isoniazida (300 mg), rifampicina (600 mg), pirazinamida (1500 mg) e piridoxina desde há dois meses.

Do exame físico à entrada salientava-se: doente com razoável estado geral; febril (40°C); conjuntivite e hiperémia da orofaringe; adenomegalias das cadeias cervicais e axilares; hepatomegália. Observavam-se lesões eritematosas que ocupavam quase a totalidade do tegumento cutâneo, que coalesciam em toalha no tronco, membros superiores, face e couro cabeludo, com acentuação folicular e tonalidade violácea nos membros inferiores, vesículas múltiplas nas regiões palmo-plantares e edema da face, mãos e pés (Fig. 1 e 2).

Os exames laboratoriais iniciais mostravam: leucocitose com linfocitose atípica e eosinofilia (leucócitos 29000 por mm<sup>3</sup>, linfócitos 55%, metade dos quais activados, eosinófilos 8%), função renal normal (ureia 29 mg/dl, creatinina 1,01 mg/dl), alterações da função hepática (tempo de protrombina 45%, transaminase glutâmico-oxalacética 103 U/L, transaminase glutâmico-pirúvica 164 U/L, gamaglutamil-transpeptidase 404 U/L), desidrogenase láctica 861 U/L e velocidade de sedimentação 43 mm na 1<sup>h</sup>. Os exames histológicos das biópsias cutâneas e ganglionar revelaram "epidermotropismo e foliculotropismo, com abscessos de Pautrier na epiderme, aspectos estes compatíveis com linfoma cutâneo de células T (tipo micose fungóide) e envolvimento ganglionar específico" (Fig. 3). Perante este diagnóstico e a necessidade eventual de quimioterapia, o doente foi transferido ao 3<sup>o</sup> dia para o Serviço de Medicina.

No Serviço de Medicina, o doente manteve persistentemente febre elevada (39-40°C), evoluindo as lesões cutâneas por períodos de exacerbação com acentuação das características inflamatórias, a que se seguia descamação generalizada, mais intensa e grosseira nas extremidades e regiões palmo-plantares (Fig. 4).

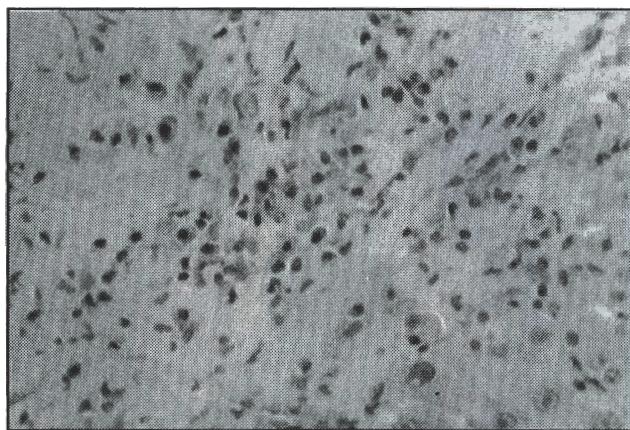
Mantiveram-se as características do leucograma (leucócitos 33000 por mm<sup>3</sup>, eosinófilos 14%, linfócitos 46%). Houve agravamento significativo da função hepática (transaminase glutâmico-oxalacética 930 U/L, transaminase glutâmico-pirúvica 580 U/L, bilirrubina total 2,3 mg/dl, com conjugada de 1,3 mg/dl, tempo de protrombina 44%) e atingimento da função renal (ureia 54 mg/dl, creatinina 1,88 mg/dl).

Efectuaram-se exames de estadiamento (medulograma, biópsia óssea, TAC toraco-abdominal), que foram negativos. Foram igualmente negativas as serologias virais pesquisadas (vírus das hepatites B e C e de Epstein-Barr, VIH1 e 2, HTLV1). Das alterações imunológicas encontradas salienta-se: IgE total 1047 UI/ml (N10), cél LE 1+, Waller Rose 1/64.

Nesta altura, e após inquérito exaustivo sobre os fár-



**Fig. 4- Descamação acentuada, em lâminas, nas extremidades**



**Fig. 5- Necrose hepatocelular, infiltrado inflamatório composto por plasmócitos e eosinófilos nos espaços porta**

macos prescritos ao doente, apurou-se junto do médico assistente que o doente tinha iniciado alopurinol (300 mg/dia) duas semanas antes do início da febre, por hiperuricémia assintomática. Este novo aspecto veio a tomar pertinente o diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol, apesar do diagnóstico histológico específico de LCCT.

Durante a 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> semanas de internamento, o doente manteve febre elevada, eritrodermia e prostração marcada. Com o aparecimento de um quadro de hepatite programou-se a realização de biópsia hepática que não foi exequível de imediato por via percutânea por falta de parâmetros (tempo de protrombina 45%), nem por via transjugular por indisponibilidade técnica. Efectuou-se apenas à 5<sup>a</sup> semana de internamento, quando se verificou melhoria dos valores da coagulação (tempo de protrombina 73%).

O exame histológico da biópsia hepática revelou "extensa necrose hepatocelular, com moderado processo inflamatório constituído por plasmócitos e eosinófilos dos espaços porta" (Fig. 5). Estes aspectos vieram a fa-

vorecer a hipótese de síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol. Também o início abrupto da febre duas semanas após o começo da toma do alopurinol, com atingimento hepático grave, as alterações de sangue periférico (eosinofilia e linfocitose), apesar de decorrerem com lesões cutâneas com alterações histológicas indistinguíveis do LCCT, eram a favor do diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade. Neste sentido, o doente foi enviado à Consulta de Hematologia do Hospital dos Capuchos, onde repetiu hemograma que revelou 10% de células tipo-Sézary, sendo reforçado o diagnóstico admitido e proposto o início de corticoterapia.

Iniciou-se então terapêutica com prednisolona (60 mg/dia), tendo-se registado apirexia rápida e melhoria progressiva das lesões cutâneas; reintroduziram-se ao mesmo tempo os tuberculostáticos, que estavam suspensos desde o início das queixas.

Já no período de convalescença, houve um episódio de febre, lombalgia e insuficiência renal aguda (ureia 106 mg/dl, creatinina 8,0 mg/dl), que se atribuiu a nefrite intersticial secundária à rifampicina. Com a sua suspensão, houve normalização completa da função renal, sem necessidade de recurso à hemodiálise, prosseguindo a terapêutica com isoniazida, pirazinamida e etambutol com total tolerância. O doente manteve-se sob corticoterapia durante 4 meses, com normalização completa do quadro clínico e das alterações laboratoriais. Após a suspensão da corticoterapia, efectuou testes epicutâneos e testes de transformação linfoblástica que foram negativos. Durante um ano, manteve-se assintomático, em observação na Consulta Externa.

## Discussão

No presente caso o diagnóstico diferencial colocava-se entre o LCCT sugerido pelas biópsias cutânea e ganglionar e o síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol com expressão de pseudo-linfoma cutâneo, a partir do momento em que, como atrás foi dito, a utilização desta droga foi confirmada pelo médico assistente, que a tinha introduzido duas semanas antes, por hiperuricémia assintomática relacionada com a pirazinamida. Os aspectos clínico-laboratoriais, bem como os achados histopatológicos permitiram afastar outras doenças, quer do foro infeccioso, quer outro tipo de reacções cutâneas adversas a fármacos.

Enquanto não foi conhecida a história de administração do alopurinol, os aspectos histológicos observados (epidermotropismo, foliculotropismo e abscessos de Pautrier) foram muito valorizados já que eram altamente específicos de linfoma cutâneo, vindo a condicionar toda a estratégia terapêutica, não autorizando o uso de corticoterapia, mesmo depois de o diagnóstico de reacção alérgica ao alopurinol ter sido admitido. Aliás, os pseu-

do-linfomas têm sido classicamente atribuídos a fármacos anticonvulsivantes como a hidantina e a carbamazepina, só estando descritos muito raramente para o alopurinol (apenas 1 caso)<sup>5</sup> e não se encontrando casos relacionados com os tuberculostáticos. Contudo alguns aspectos clínicos e laboratoriais permitiram que a hipótese de síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (SIA) fosse ganhando mais consistência. O início súbito do quadro de febre e eritrodermia, como ocorreu no doente, é muito mais frequente nas reacções graves a drogas do que nos linfomas cutâneos, cujo início é habitualmente insidioso e o curso indolente. O carácter nitidamente sistémico do quadro inaugural, com febre alta (40°C), a deterioração (embora ligeira) da função renal, e a hepatite com citólise marcada, são também muito mais comuns na SIA<sup>6,7</sup>. Na micose fungóide pelo contrário, o atingimento hepático é pouco frequente (em 31% dos doentes encontra-se infiltração microscópica) e surge num estadio terminal, raramente com tradução clínica ou laboratorial evidente<sup>8</sup>. A biópsia hepática, apesar de só ter sido possível tardiamente por falta de parâmetros da coagulação, ao revelar extensa necrose hepatocelular e moderada infiltração dos espaços porta com plasmócitos e eosinófilos, veio reforçar substancialmente a hipótese de síndrome de hipersensibilidade.

Conforme já foi referido, dois meses após a suspensão da corticoterapia, efectuaram-se provas epicutâneas, que incluíram alopurinol em concentrações de 1 e 0,5% em vaselina, que foram negativas, o que é frequente nas toxidermias. Mais tarde fizeram-se os testes de transformação linfoblástica que também foram negativos, o que não se afigurou relevante já que estes testes possuem sensibilidade muito baixa para o estudo das reacções de hipersensibilidade a fármacos<sup>1</sup>.

A excelente evolução clínica registada com a suspensão do fármaco e com a corticoterapia (feita durante quatro meses) e o *follow-up* de um ano, permitem-nos confirmar com segurança o diagnóstico de SHA.

Os mecanismos patogénicos envolvidos nesta síndrome não estão completamente esclarecidos, admitindo-se, como prováveis, factores imunológicos (predomina a deposição de imunocomplexos circulantes, embora também existam alterações da imunidade celular), a predisposição genética (é mais frequente em doentes com déficit da fosforilase da purina) e a acumulação do fármaco (do seu metabolito principal, o oxipurinol, cuja excreção está dependente da função renal)<sup>9,10</sup>.

Relativamente ao tratamento da SHA, este implica a suspensão imediata do fármaco, observando-se em regra regressão total do quadro clínico, que contudo pode ser lenta, podendo as lesões cutâneas persistir ou mesmo agravar-se por várias semanas (conforme verificado neste caso). A corticoterapia é frequentemente uti-

lizada na melhoria da sintomatologia e das alterações laboratoriais. Implica habitualmente uso prolongado (a duração do tratamento foi de quatro meses neste doente) e a diminuição muito lenta das doses, pelo frequente reaparecimento das queixas<sup>11</sup>. Apesar da terapêutica, a mortalidade é elevada (26% numa série de 38 doentes), sendo as causas de morte mais frequen-

tes a falência hepática e a sepsis<sup>7,11</sup>.

Por fim chama-se a atenção para a necessidade do uso judicioso do alopurinol, lembrando que a sua utilização nas hiperuricémias assintomáticas é controversa e muitas vezes desnecessária e que é imprescindível o ajuste da dose nos doentes com função renal alterada.

## Bibliografia

1. Roujeau JC, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1285.
2. De Vriese ASP, Philippe J, Van Renterghem DM. et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Med* 95; 74 (nº3): 144-151.
3. Rijlaarsdam JU, Willemze R. Cutaneous pseudolymphomas: classification and differential diagnosis. In: Herschel S. Zacekin. Cutaneous lymphoma. *Seminars in Dermatology* 1994; 13 (nº3): 187-186.
4. Kardaun SH, Scheffer E, Vermeer BJ. Drug-induced pseudolymphomatous skin reactions. *Br J Dermat* 1988; 118: 545-552.
5. Raymond JZ, Goldman HM. An unusual cutaneous reaction secondary to allopurinol. *Cutis* 1988; 41: 323-326.
6. Al-Kawas FH, Seeff LB, Berendson RA, Zimmerman HJ, Ishak KG. Allopurinol hepatotoxicity. *Ann Int Med* 1981; 95: 588-590.
7. Butler R, Mohsin SS, Grunow WA, E. Clinton Texter: Massive hepatic necrosis in a patient receiving allopurinol. *JAMA* 1977; 237 (nº5): 473-474.
8. Heald PW, Edelson RL, Lymphomas, pseudolymphomas and related conditions. In: T.B. Fitzpatrick, A. Eisen, K. Wolff, I.M. Freedberg, K.F. Austen. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill. 1993: 1285-130.
9. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol Hypersensitivity syndrome: a review. *Ann of Pharmacotherapy* 1993; 27: 337-343.
10. Lupton G, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 365-374.
11. Mills RM. Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. *JAMA* 1971; 216 (nº5): 799-802.