

Iatrogenia Rara ao Alopurinol

A Rare Iatrogenic Reaction to Allopurinol

Joana Carvalho e Branco, A Filipa Gomes, Rita Dutschmann, Luís Dutschmann

Resumo

Existem raríssimos casos citados de granulomas da medula óssea por iatrogenia ao alopurinol. Os granulomas são um achado raro nas biópsias da medula óssea e podem ter várias etiologias, nomeadamente infecciosas, neoplásicas, autoimunes, iatrogénicas ou sarcoidose. Na ausência de características patognomónicas, recorre-se à integração de dados clínicos, laboratoriais, imagiológicos e histológicos para estabelecer o diagnóstico. Descrevemos o caso de um caucasiano, 59 anos, referenciado à consulta de Medicina por gota úrica, tendo sido medicado com alopurinol e colchicina. Ao longo do seguimento surgiram anemia e trombocitopenia. Do estudo por mielograma e biópsia osteomedular salientavam-se “numerosos granulomas de tipo epitelióide, sem células multinucleadas, sem identificação de microrganismos PAS pós diástase ou Ziehl-Neelsen, sem neoplasia, compatível com mielite granulomatosa”. A etiologia estabelecida foi a de reação de hipersensibilidade ao alopurinol pelo que foi descontinuado. Repetido o exame um ano depois, não se observaram granulomas, facto que reforçou a hipótese diagnóstica.

Palavras-chave: Alopurinol; Granulomas; Medula Óssea; Reacções Adversas a Medicamentos

Introdução

Os granulomas da medula óssea são um achado pouco frequente nas biópsias de medula óssea, com incidência estimada entre 0,3-2,2%.¹ Habitualmente não dão sintomatologia e não têm tradução específica no hemograma.² Frequentemente são encontrados durante a investigação de uma alteração hematológica laboratorial, apesar de, raramente, poderem existir alterações de vasculite sistémica.² Histologicamente são inespecíficos, existindo, no entanto, características que podem sugerir o diagnóstico tais como granulomas em pequeno número, mal definidos, e que podem conter eosinófilos.² A etiologia mais frequente é a infecciosa, nomeadamente a tuberculose, seguida pelas neoplasias malignas, particularmente linfomas, sarcoidose e doenças autoimunes. A associação entre a toma de diversos fármacos e a formação de granulomas osteomedulares tem sido documentada na literatura, correspondendo a menos de dez por cento das causas

Abstract

There are very few case reports of iatrogenic bone marrow granuloma induced by allopurinol. Granulomas are a rare finding on bone marrow biopsies and can have numerous etiologies, namely infectious, neoplastic, autoimmune, drug related or sarcoidosis. In the absence of pathognomonic features, the combination of clinical, laboratorial, image and histological data is essential to establish a diagnosis. We report a case of a 59 year-old Caucasian, referred to Internal Medicine consultation for gout, an medicated with allopurinol and colchicine. Through his follow-up anemia and thrombocytopenia emerged. Myelogram and bone marrow biopsy revealed “numerous epithelioid granulomas, without multinucleated giant cells, without the identification of microorganisms on PAS diastase stain or Ziehl-Neelsen, without neoplastic cells, consistent with a granulomatous myelitis.” The proposed etiology was a drug hypersensitivity reaction to allopurinol so it was discontinued. The exam was repeated a year later and no granulomas were observed, which confirmed the diagnosis.

Keywords: ADrug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Granuloma; Bone Marrow

de granulomas da medula óssea. O diagnóstico baseia-se no facto de haver uma diminuição ou desaparecimento total dos granulomas após suspensão do fármaco eventualmente responsável.¹ Existem poucos casos referidos na literatura atribuídos ao alopurinol, parecendo ser este o primeiro caso clínico descrito em Portugal.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 59 anos, caucasiano, reformado da indústria metalúrgica, residente no domicílio em boas condições habitacionais, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial essencial e dislipidemia, referenciado à consulta de Medicina Interna por tofos gotosos exuberantes (Fig.s 1 e 2).

Assintomático, para além das queixas algícas, o exame objetivo revelava tofos gotosos das mãos, cotovelos, joelhos e

pés. Das análises laboratoriais salientava-se: hiperuricemia de 11 mg/dL e hipertrigliceridemia de 311 mg/dL, pelo que foi medicado com alopurinol 300 mg/dia, colchicina 1 mg/dia e sinvastatina 20 mg. Durante o *follow-up* inicial assistiu-se ao desaparecimento gradual dos tofos gotosos e controlo da uricemia pelo que a dose de alopurinol foi reduzida ao fim de algumas semanas para 100mg/dia. Cerca de 4 anos depois, sob esta terapêutica, surgiu anemia discreta, com hemoglobina de 12,4 g/dL, normocítica, normocrômica, e trombocitopenia de $95 \times 10^9/L$, ambas de agravamento progressivo, nomeadamente a anemia, com hemoglobina que estabilizou entre os 10,6-10,8 g/dL, destacando-se padrão de doença crónica/inflamatória, com índice reticulocitário diminuído, ferropénia de 46 ug/dL, capacidade total de fixação do ferro diminuída, de 188 ug/dL, ferritina elevada, de 838 ng/mL; vitamina B12, ácido fólico e função tiroideia sem alterações. O doente encontrava-se assintomático, negando nomeadamente febre, perda ponderal, astenia ou anorexia. Ao exame objetivo não apresentava qualquer alteração. Foram requisitados mielograma e biópsia osteomedular, que revelaram, respetivamente, “*pancitopenia com displasia multilinear*” e “*medula óssea hiperclular à custa da série granulocítica, com numerosos granulomas de tipo epitelióide, sem células multinucleadas, sem identificação de microrganismos por PAS ou Ziehl-Nielsen, sem neoplasia, compatível com o diagnóstico de mielite granulomatosa*” (Fig. 3). Os exames complementares de diagnóstico, efetuados para esclarecimento da etiologia dos granulomas da medula óssea, não revelaram alterações. As serologias para vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus das hepatites B e C (HBV e HCV), citomegalovírus (CMV), vírus de Epstein-Barr (EBV), *Brucella spp.* e *Histoplasma capsulatum* e os anticorpos anti-nucleares foram negativos. Na radiografia de tórax não havia alterações a salientar e a ecografia abdominal mostrou apenas esteatose hepática. Excluídas causas infecciosas, neoplásicas e autoimunes, efetuou-se uma revisão da terapêutica de ambulatório tendo-se optado pela suspensão do alopurinol.

Um ano depois foi novamente solicitado estudo do sangue periférico e da medula óssea. O doente mantinha anemia e trombocitopenia, embora menos acentuados, com hemoglobina de 11,7 g/dL e plaquetómetro de $125 \times 10^9/L$. O mielograma demonstrou “*hiperplasia eritróide provavelmente reativa. Série megacariocítica em número aparentemente normal com moderados sinais de dismegacariopoiese; depósitos de hemossiderina moderadamente aumentados*” e a biópsia óssea “*medula óssea reativa, sem qualquer granuloma*” (Fig. 4). Perante estes resultados foi possível confirmar a hipótese

diagnóstica inicial de granulomas da medula óssea por hipersensibilidade ao alopurinol.

Discussão

Existem várias etiologias de granulomas da medula óssea conhecidas, particularmente infecciosas, neoplásicas, auto-imunes, por sarcoidose ou iatrogénicas a fármacos. Numa revisão da literatura publicada há várias séries que analisam as etapas e procedimentos para o diagnóstico etiológico após documentação de envolvimento da medula óssea por granulomas (onze publicações desde 1956, em língua inglesa, num total de 456 casos). Destacamos os números analisados na série mais recente,³ de 2013, que engloba as seis séries com maior número de casos.⁴⁻⁸ As infeções lideram todas as listas, variando entre 30% e 50%, seguidas das neoplasias, que englobam 18% a 35% e da sarcoidose, entre 5% e 21%, e, por último, as doenças autoimunes, entre 2 e 9% e a toxicidade a fármacos, entre 5 e 12%. Inicialmente os fármacos mais comumente implicados foram a procainamida e sulfonamidas,¹ no entanto, recentemente, a a amiodarona⁹⁻¹⁰ tem sido um dos fármacos mais frequentemente referido como associado a esta entidade. De salientar a ausência de diagnóstico definitivo em 6% a 21% dos casos. No caso descrito o diagnóstico foi assumido perante a conjugação de vários elementos de ordem clínica, laboratorial, radiológica e histológica. Na ausência de qualquer sintomatologia ou sinal ao exame objetivo a investigação diagnóstica foi iniciada a partir de uma alteração hematológica, a bicitopenia. É de facto este o elemento que normalmente desencadeia a abordagem diagnóstica. No entanto, neste caso, a bicitopenia não parece ter sido causada pelos granulomas, já que se manteve após a suspensão do fármaco. Foram pesquisadas e excluídas laboratorialmente as infeções mais frequentemente associadas a granulomas: a tuberculose, histoplasmoze, CMV, EBV, a febre Q, a brucelose e as hepatites virais. Foi igualmente excluída a infeção por VIH, que poderia conferir suscetibilidade à infeção por alguns destes microrganismos. A radiografia de tórax e a ecografia abdominal permitiram excluir o envolvimento destes órgãos por granulomas



Figura 1: Fotografias de tofos gotosos localizados em várias articulações da mão



Figura 2: Fotografias de tofo gotoso localizado na articulação do cotovelo

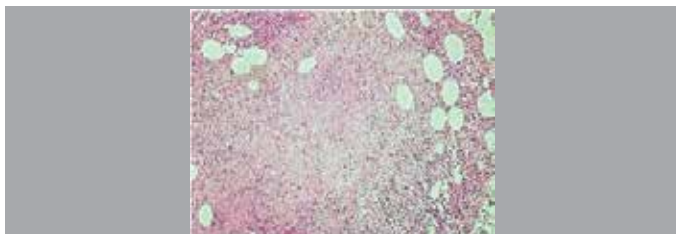


Figura 3: Fotografia microscópica da primeira biópsia osteomedular, focando um granuloma de tipo epitelióide (hematoxilina-eosina, ampliação 100x). Fotografia gentilmente cedida pela Dr^a Ana Costa Braga do Serviço de Anatomia Patológica

assim como de doenças que etiopatogenicamente estão associadas à presença deles, nomeadamente sarcoidose ou neoplasia. Salientamos o facto de não existir envolvimento hepático pelos granulomas, sendo o fígado o órgão mais frequentemente atingido por granulomas causados pelo alo-purinol. De realçar que, quando os granulomas surgem por doenças oncológicas, estas normalmente encontram-se em estádios avançados, sendo a etiologia evidente.³ A avaliação histológica foi essencial, pois embora não existam aspetos morfológicos patognomónicos deste tipo de granulomas, há características que ajudam na distinção entre sarcoidose e reação a fármacos, ambos diagnósticos de exclusão, e que se colocavam neste caso como as hipóteses diagnósticas mais prováveis. Os granulomas eram em pequeno número, mal definidos, ao contrário dos granulomas presentes na sarcoidose. Os aspetos da biópsia osteomedular efetuada após a suspensão do fármaco foram compatíveis com o achado do sangue periférico de anemia crónica/inflamatória.

Concluindo, com este caso pretendemos ilustrar o desafio diagnóstico perante uma alteração medular rara e salientamos a importância da abordagem diagnóstica sistematizada, já que o tratamento depende da doença subjacente, e muitas vezes reversível, como o demonstrámos. Apesar dos fármacos constituírem uma causa infrequente de granulomas da medula óssea, perante doentes cada vez mais polimedicados, esta etiologia deve ser equacionada no diagnóstico diferencial. ■

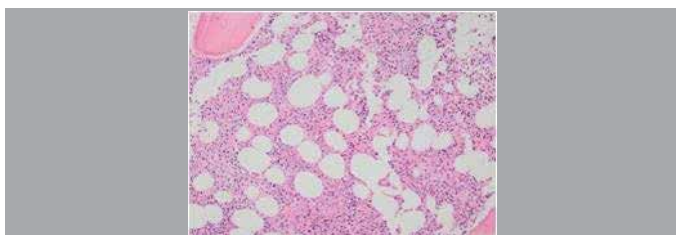


Figura 4: Fotografia microscópica da segunda biópsia osteomedular, onde não foram identificados granulomas (hematoxilina-eosina, ampliação 100x). Fotografia gentilmente cedida pela Dr^a Ana Costa Braga do Serviço de Anatomia Patológica

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Correspondência: cbranco.joana@gmail.com

Recebido: 20.03.2015

Aceite: 14.09.2015

Bibliografia

1. Eid A, Carion W, Nystrom J. Differential Diagnoses of Bone Marrow Granuloma. *WJM* 1996;164: 510-15.
2. Bain B J, Clark D. *Bone Marrow Pathology*. 4th. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
3. Brackers de Hugo L, Ffrench M, Broussolle C, Sève P. Granulomatous lesions in bone marrow: clinicopathologic findings and significance in a study of 48 cases. *Eur J Intern Med*. 2013;24:468-73.
4. Bodem CR, Hamory BH, Taylor HM, Kleopfer L. Granulomatous bone marrow disease. A review of the literature and clinicopathologic analysis of 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:372-83.
5. Bhargava V, Farhi DC. Bone marrow granulomas: clinicopathologic findings in 72 cases and review of the literature. *Hematol Pathol*. 1988;2:43-50.
6. White RM, Johnston CL. Granulomatous bone marrow disease in Virginia: study of 50 cases. *Va Med* 1985;112:316-19.
7. Vilalta-Castel E, Valdes-Sanchez MD, Guerra-Vales JM, Tenno-Esteban C, Garzon A, Lopez JI, et al. Significance of granulomas in bone marrow: a study of 40 cases. *Eur J Haematol* 1988;41:12-16.
8. Pease G. Granulomatous lesions in bone marrow. *Blood* 1956;11:720-34.
9. Mukhopadhyay S, Mukhopadhyay S, Abraham NZ, Jones LA, Howard L, Gajra A. Unexplained bone marrow granulomas: is amiodarone the culprit? A report of 2 cases. *Am J Hematol* 2004;75:110-12.
10. Mohamed T, Sanjay R, Sycheva T, Aish L, Schneider D, Oo TH. Amiodarone-associated bone marrow granulomas: a report of 2 cases and review of the literature. *Int J Hematol* 2007;85:101-4.