

# Una rara forma di ipersensibilità all'allopurinolo

**Leonardo Trentadue**

Medico di medicina generale  
Ferrandina (MT)

Una paziente di 75 anni, affetta da ipertensione arteriosa e in terapia da nove anni con enalapril e clortalidone, da circa un mese è stata posta in trattamento con allopurinolo per persistente iperuricemia. L'anziana paziente ha sviluppato una improvvisa e imprevista reazione al farmaco antigottoso sotto forma di eritema generalizzato, di gravità tale da rendere necessario il ricovero in ospedale.

## Anamnesi

Nel 1999 diagnostico alla paziente ipertensione arteriosa; la somministrazione prima di enalapril e in seguito di clortalidone si dimostrano efficaci presidi terapeutici. Nel febbraio del 2000 richiedo una consulenza otorinolaringoiatrica per una fastidiosa vertigine, rientrata dopo adeguata terapia. A causa di continui riscontri di aumento dei valori di uricemia, ho prescritto di recente allopurinolo.

Una domenica, dopo avere consultato la guardia medica, si reca al pronto soccorso dell'ospedale di riferimento, per l'insorgenza di un imprevisto eritema generalizzato, che persiste nonostante l'assunzione di un antistaminico.

## Ricovero ospedaliero e diagnosi

In pronto soccorso viene eseguito il prelievo ematico.

■ **Esami ematochimici:** glicemia 97, AST 226, ALT 334, gamma-GT 667, uricemia 7.3, globuli bianchi 11.3, eosinofili 8.1, fosfatasi alcalina 294.

Sulla base dei risultati la paziente viene ricoverata per ipertransaminasemia in soggetto con eritema pomfoide. Vengono eseguiti alcuni accertamenti.

■ **Ecografia addome superiore:** fegato modicamente aumentato di volume, ad ecostruttura iperecogena e omogenea; superficie regolare. Presenza al lobo sinistro di formazione cistica del diametro di 23 mm. Vie biliari non dilatate; colecisti distesa, a contenuto anecogeno. Asse portale pervio, di calibro regolare. Pancreas regolare per ecostruttura e dimensioni. Milza nei limiti. Reni in sede, regolari.

■ **Rx torace:** broncopneumopatia con segni di interstiziopatia. Ombra car-

diaca a configurazione sinistra, adagiata sul diaframma.

La paziente viene sottoposta alla seguente terapia: enalapril 20 mg/die, furosemide 25 mg 2/die, lansoprazolo 30 mg/die, pentoxifillina 400 mg 2/die, metilprednisolone 4 mg/die, oxatomi-de 30 mg 2/die.

Dopo alcuni giorni viene eseguito un ulteriore prelievo ematologico.

■ **Esami ematochimici:** glicemia 230, AST 26, ALT 268, gamma-GT 934, uricemia 7.0, globuli bianchi 9.93, eosinofili 0.1, fosfatasi alcalina 177.

Ciò che risulta subito evidente è l'insorgenza di un diabete di verosimile origine steroidea e la paziente viene curata anche con insulina.

Alla dimissione, la diagnosi formulata è di DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), secondaria a vasculite da ipersensibilità ad allopurinolo, in soggetto con gotta cronica, ipertensione arteriosa, diabete steroideo e NASH (steatoepatite non alcolica).

## Commento

La DRESS syndrome è una idiosincrasica e multisistemica rara reazione avversa a farmaci, caratterizzata da febbre, rash cutanei, linfadenopatia, anomalie ematologiche e coinvolgimento di organi interni, soprattutto fegato.

Si tratta di una reazione avversa ai farmaci molto insidiosa, con segni clinici sovrapponibili a quelli di comuni infezioni o neoplasie. Un ritardo o errore nella corretta diagnosi può avere conseguenze fatali, in quanto la percentuale di mortalità si aggira intorno al 10% (*Drug Saf* 1999; 21: 489-501).

I farmaci coinvolti comprendono antiepilettici, sulfonamidi, calcioantagonisti, allopurinolo, Fans, ranitidi-

na, minociclina, nevirapina.

In passato tale reazione è stata denominata indifferentemente come "sindrome da ipersensibilità agli antiepilettici" o "pseudo linfoma farmaco indotto". Più recentemente è stato coniato il termine "DRESS syndrome" (*Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7), per indicare una reazione che si manifesta in genere dopo 1-8 settimane di esposizione al farmaco.

La patogenesi è complessa e non completamente conosciuta. È stata riportata una connessione con sottotipi di antigene umano leucocitario.

Di recente è stato implicato l'herpes virus 6 umano, ma la sindrome potrebbe essere indotta anche da una complessa interazione tra vari virus (EBV, HHV-6, HHV-7, CMV), risposte immunitarie antivirali e risposte immunitarie farmaco-specifiche. Alcuni autori ipotizzano un deficit ereditario dell'enzima epossido-idrossilasi, che catalizza le reazioni intermedie del metabolismo degli antiepilettici.

La DRESS syndrome da sulfonamidi si verifica nei soggetti acetilatori lenti che producono metaboliti tossici dell'idrossilamina. In aggiunta, la dose del farmaco induttore, la concomitante somministrazione di altre terapie e fattori genetici, possono incrementare il rischio. La pronta sospensione dei farmaci associati a questo tipo di reazione è fondamentale per la regressione e la remissione dei sintomi. L'utilizzo di cortisonici nel trattamento dei sintomi è controverso, ma è generalmente praticato quando la situazione clinica è severa. Nel caso specifico della DRESS syndrome dovuta al trattamento con allopurinolo, in letteratura sono presenti alcuni casi clinici ben descritti e che coinvolgono diverse tipologie di pazienti.