

Cartas al Director

Hipercalcemia agravada por el uso de furosemida en un paciente con hepatitis granulomatosa secundaria a alopurinol

Palabras clave: Hipercalcemia. Furosemida. Hepatitis granulomatosa. Alopurinol.

Key words: Hipercalcemia. Furosemide. Granulomatous hepatitis. Allopurinol.

Sr. Director:

La hepatitis granulomatosa se define por la presencia de fiebre y existencia de granulomas hepáticos epitelioides de etiología incierta, pudiendo ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica. Las manifestaciones clínicas son escasas, dependiendo de la patología de base, siendo la más común la fiebre, además de síndrome constitucional, hepatomegalia, y en algunos casos hipertensión portal. Analíticamente las manifestaciones iniciales suelen ser mínimas elevaciones de transaminasas y de fosfatasa alcalina. Existe una amplia lista de posibles causas: bacterianas –tuberculosis (TBC), *Coxiella*, *Brucella*, etc.–, víricas –citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (VEB)–, medicamentosa (alopurinol, carbamazepina, halotano, etc.) y patología sistémica (enfermedad de Crohn, sarcoidosis, etc.). Las más frecuentes suelen ser TBC, cirrosis biliar primaria y reacciones farmacológicas (1).

Presentamos el caso de un paciente con hepatitis granulomatosa secundaria a alopurinol agravado por la administración de furosemida para tratar la hipercalcemia. Tras hacer una búsqueda en Pubmed (palabras clave: “allopurinol”, “granulomatous hepatitis”) sin límites de año de publicación ni de idioma, hemos obtenido únicamente 10 artículos y en tan sólo un caso describen al igual que el nuestro un posible empeoramiento con el uso combinado con furosemida.

Caso clínico

Varón de 62 años que ingresa por síndrome constitucional. Antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 e hiperuricemia en tratamiento con metformina y alopurinol. Acude por cuadro de pérdida de peso, de apetito e hipercalcemia. En analítica destaca: Hb 9,9 mg/dl, eosinófilos 7,5%, GGT 225 U/l, calcio 11,8 mg/dl, proteínas totales 7,2 g/dl, creatinina 1,5 mg/dl. ECA 134,8. Resto normal. Anticuerpos antinucleares negativos. Serología hepatitis, CMV, VEB, toxoplasma, *Aspergillus fumigatus*, *Brucella*, *Candida* negativos; VEB Ig G positivo, *Coxiella* Ig G positivo 1/80, Ig M negativos.

Endoscopia alta, colonoscopia, broncoscopia, gammagrafía, proteinograma y biopsia de médula ósea normales. En ecografía abdominal y en tomografía computarizada toraco-abdominal se objetiva hepatopatía difusa con signos de hipertensión portal. Tras tratamiento con furosemida y sueroterapia presenta inicialmente empeoramiento de las cifras de calcemia hasta 14,7 mg/dl. Se realiza biopsia hepática objetivándose granulomas no necrotizantes con células epitelioides que se acompaña de fibrosis. Está constituida por células epitelioides, gigantes multinucleadas (algunas microvacuoladas) con componente de células plasmáticas, mononucleares y polimorfonucleares. La inflamación sobrepasa la limitante portal, junto con esteatosis macrovesicular, neutrófilos y eosinófilos. Tinciones para hongos y Ziehl negativa. Dado que el cuadro clínico era compatible con granulomas secundarios a fármacos, se procedió a la retirada del alopurinol y de la furosemida. A las 3 semanas persistía hipercalcemia leve (10,7 mg/dl) por lo que se decidió pauta corta de corticoides, normalizándose la calcemia y las enzimas hepáticas a los 2 meses. La ecografía de control a los 4 meses fue normal.

Discusión

El alopurinol es utilizado en el tratamiento de la hiperuricemia y gota. Los efectos secundarios más frecuentes son los cutáneos, gastrointestinales y renales; siendo los hepatotóxicos raros (2). Están descritos casos de hepatitis reversible, hepatitis granuloma-

tosa, fallo hepático fulminante y ductopenia, entre otros (3-5). La hepatitis granulomatosa secundaria al alopurinol es una entidad poco frecuente, y aunque es una causa conocida no hay muchos casos descritos en la literatura (6-8). Las descripciones anatómicas de los casos publicados son variables y la sospecha se basa en una histopatología compatible, relación temporal y en la mejoría tras la retirada de dicho fármaco. En nuestro caso se produjo un empeoramiento clínico, de la calcemia y mayor elevación de las enzimas hepáticas tras la introducción de furosemida para tratar la hipercalcemia. En uno de los casos descritos (8) en la literatura se habla también de una posible asociación entre alopurinol y furosemida como causante de nefritis intersticial y hepatitis granulomatosa. Tras descartar causa infecciosa y fundamentalmente TBC se nos planteó el diagnóstico diferencial con sarcoidosis hepática (6,9); no obstante, esta última es a su vez un diagnóstico de exclusión. Nuestro paciente presentó mejoría de la función hepática y de la hipercalcemia con la retirada de los fármacos, precisando un ciclo corto de corticoides para la resolución completa, como ocurre en otros casos descritos. Por tanto, estos hallazgos nos sugieren como primera posibilidad el diagnóstico de hepatitis por alopurinol. Debería tenerse en cuenta este efecto en caso de hepatopatías no filiadas en pacientes en tratamiento con alopurinol y por nuestra experiencia, recomendamos evitar el uso de furosemida por un posible empeoramiento del cuadro. Hará falta la publicación de otros casos que reafirmen la potenciación de dicho fármaco en los casos de hepatitis granulomatosa por alopurinol.

L. M. Calvo Hernández¹, R. M. Bautista Salinas¹,
M. Suárez Cabrera¹, G. Pérez Acosta², M. Sosa Henríquez¹,
P. Peña Quintana¹ y J. Gómez Díaz¹

Servicios de ¹Medicina Interna y ²Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

Bibliografía

1. Tjwa M, De Hertogh G, Neuville B, Roskams T, Nevens F, Van Steenberghe W. Hepatic fibrin-ring granulomas in granulomatous hepatitis: report of four cases and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 341-8.
2. Chawla SK, Patel HD, Parrino GR, Soterakis J, Lopresti PA, D'Angelo WA. Allopurinol hepatotoxicity. Case report and literature review. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1546-9.
3. Olmos M, Guma C, Colombato LO, Lami G, Miyashiro R, Alvarez E. Hepatic lesions induced by drugs. Report of 26 cases *Acta Gastroenterol Latinoam* 1987; 17: 105-11.
4. Mete N, Yilmaz F, Gulbahar O, Aydin A, Sin A, Kokuludag A, et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome as a cause of hepatic centrilobular hemorrhagic necrosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 281-3.
5. González U, Reyes E, Kershenovich J, Orozco-Topete RL. Hypersensitivity syndrome caused by allopurinol. A case of massive hepatic necrosis. *Rev Invest Clin* 1995; 47: 409-13.
6. Swank LA, Chejfec G, Nemchausky BA. Allopurinol-induced granulomatous hepatitis with cholangitis and a sarcoid-like reaction. *Arch Intern Med* 1978; 138: 997-8.
7. Stricker BH, Blok AP, Babany G, Benhamou JP. Fibrin ring granulomas and allopurinol *Gastroenterology* 1989; 96: 1199-203.
8. Mousson C, Justrabo E, Tanter Y, Chapolin JM, Rifle G. Acute granulomatous interstitial nephritis and hepatitis caused by drugs. Possible role of an allopurinol-furosemide combination. *Nephrologie* 1986; 7: 199-203.
9. Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A. Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol* 2006; 5: 251-6.