

Importancia de la solicitud de tiopurina metiltransferasa para el inicio de la azatioprina. Nuestra experiencia

The importance of the application of thiopurine methyltransferase for the initiation of azathioprine. Our experience

Sofía Mazzaroni¹, Olga Forero², María Emilia Candiz², Daniela Pérez³ y Liliana Olivares⁴

RESUMEN

La azatioprina (AZA) es un inmunosupresor utilizado en diversas enfermedades dermatológicas. Una de las enzimas encargadas de metabolizar el fármaco en su forma inactiva es la tiopurina metiltransferasa (TPMT). El déficit de esta enzima produce serios efectos adversos; el más grave de ellos es la mielosupresión. Este déficit puede diagnosticarse mediante el estudio genético de la enzima. Se presenta el caso de una paciente con impacto hematológico por AZA, en la que luego

de la complicación clínica se comprobó el déficit enzimático. Se destaca la importancia de realizar un estudio genético antes de la incorporación de una dosis plena del fármaco.

Palabras clave: azatioprina, tiopurina metiltransferasa, mielosupresión.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (4): 199-201

ABSTRACT

The azathioprine (AZA) is a immunosuppressive drug used in many dermatological diseases. One of the enzymes responsible of metabolizing the drug into its inactive form is the thiopurin methyltransferase (TPMT). The deficiency of this enzyme turns into serious side effects, being the most serious the mielosuppression. This deficit can be diagnosed through a genetic study of the enzyme. We present a patient who had

an haematological impact by AZA and after the clinical complication we found the enzymatic deficit. For this reason, we want to assess the importance of its dosage prior to the incorporation of full doses of AZA.

Key words: azathioprine, thiopurin methyltransferase, mielosuppression.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (4): 199-201

¹ Médica Residente de Cuarto Año de Dermatología

² Médica de Planta, Especialista en Dermatología

³ Médica Especialista en Dermatología

⁴ Jefa de la Unidad de Dermatología

Unidad de Dermatología, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Sofía Mazzaroni

E-mail: smazzaroni@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 17/2/2018

Fecha de trabajo aceptado: 20/9/2018

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La AZA fue desarrollada por primera vez en 1953 por Gertrude Elion y George Hitchings para usarla en pacientes trasplantados, por su efecto inmunosupresor^{1,2}.

Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina y pertenece al grupo de los análogos sintéticos de las purinas. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la sín-

tesis de nucleótidos en las células. Se metaboliza a través de tres vías: la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), la xantina oxidasa (XO) y la TPMT.

Solo un 1% es metabolizado por la HGPRT en su forma activa, la 6-tioguanina, que al incorporarse a la cadena de DNA bloquea la síntesis de nucleótidos.

Un 84% es metabolizado por la XO; esta enzima no presenta polimorfismo genético, pero es inhibida por fármacos como el alopurinol y el metotrexato, y expone a mayor riesgo de mielotoxicidad. Si no se puede suspender esta medicación, se debe disminuir la dosis de AZA un 75%^{3,4}.

Por último, un 15% es metabolizado por la TPMT, enzima encargada de la transformación de la 6-mercaptopurina en un metabolito inactivo. Su actividad está regulada por un polimorfismo genético^{3,4}. El gen se localiza en el cromosoma 6p22.3. El alelo que se correlaciona con una función normal de la enzima es TPMT1 (H). Los pacientes con función enzimática normal son homocigotos para ese alelo; sin embargo, se han identificado diversas variantes alélicas de ese gen; la más frecuente es TPMT3A (L)^{2,5,6}. Dado que los homocigotos para este alelo (LL) presentan déficit enzimático e incapacidad para metabolizar la AZA, en ellos está contraindicado el uso de este inmunosupresor^{2,5-7}.

Los pacientes heterocigotos (HL) (que tienen un alelo con función normal TPMT1 y una variante alélica TPMT3A) presentan una disminución de la enzima; por lo tanto, se recomienda disminuir la dosis de AZA (0,5-1 mg/kg/día) a fin de evitar la toxicidad medular^{5,7} (Tabla 1).

A partir del estudio genético de la TPMT, se podría dividir a los pacientes en tres grupos: de alto, moderado y bajo riesgo de desarrollo de mielosupresión^{8,9}. En el caso de la paciente, su riesgo es elevado porque es homocigota (LL) para la variante alélica TPMT3A.

Por esta razón, es de suma importancia efectuar el estudio antes de la administración de AZA. Si bien por el momento no se dispone de ese estudio en la red municipal de la Ciudad de Buenos Aires, es posible realizarlo a nivel privado.

La AZA tiene diversos usos. En dermatología se la utiliza como ahorrador en enfermedades ampollares (pénfigo vulgar, pénfigoide ampollar), dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis, pioderma gangrenoso, pitiriasis *rubra pilaris* y eccemas recalcitrantes, entre otras. La dosis en dermatología es de 2-3 mg/kg/día⁹.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y vómitos, reacciones de hipersensibilidad, exantema, alteraciones hepáticas y hematológicas (2-5%): mielotoxicidad (leucopenia, trombocitopenia y, menos frecuente, anemia o la combinación de dos o más, que da bicitopenias o pancitopenias). Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento^{9,10}.

Es recomendable realizar un control semanal con hemograma y función hepática en las primeras 4 semanas de tratamiento y luego cada 3 meses¹⁰.

TPMT	HH	Homocigoto con gran actividad	Riesgo nulo
	HL	Heterocigoto con actividad disminuida	Riesgo moderado
	LL	Homocigoto con actividad nula	Riesgo elevado

TABLA 1: Polimorfismo genético y su correlación con la actividad enzimática y con el riesgo de mielosupresión.

CASO CLÍNICO

Mujer de 60 años, diabética, con diagnóstico reciente de pénfigo seborreico, en tratamiento con meprednisona 80 mg/día y azatioprina en dosis inicial de 50 mg/día, con hemograma de control posterior dentro de los límites normales, por lo que se decidió incrementar la dosis a 150 mg/día.

Después de 2 meses de tratamiento, concurrió a la consulta por presentar mal estado general, síndrome febril y múltiples lesiones purpúricas ubicadas en el tronco y los miembros (Foto 1). En el brazo izquierdo se observaba una placa eritematosa centrada por una ampolla tensa de contenido hematopurulento de base purpúrica (Foto 2). Lesiones similares se repetían en la mama derecha, cubiertas por costras necróticas (Foto 3).

Laboratorio: Hemograma: evidenció pancitopenia (Hto 14%; Hb 4 g/dl; leucocitos: 400/mm³ y plaquetas 10.000/mm³)². Hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina.

La punción aspirativa de la médula ósea (PAMO) mostró hipocelularidad.

El caso clínico se interpretó como sepsis secundaria a aplasia medular por AZA, por lo que se suspendió el inmunosupresor. La paciente fue derivada a la unidad de terapia intensiva, donde recibió tratamiento con vancomicina e imipenem por tratarse de una enferma neutropénica febril. Además, recibió transfusiones con glóbulos



FOTO 1: Múltiples lesiones purpúricas ubicadas en el escote y las extremidades.



FOTO 2: Placa eritematosa centrada por una ampolla tensa de contenido hematurpuroso y base purpúrica en el brazo izquierdo.



FOTO 3: Lesión úlcero-necrótica en la mama derecha.

rojos y plaquetas, y comenzó tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Debido a la gran complejidad del cuadro clínico, se realizó el estudio genético de la TPMT, que evidenció dos alelos homocigotos para la variante alélica TPMT3A, lo cual corresponde al déficit enzimático.

La paciente evolucionó favorablemente, con normalización de los parámetros de laboratorio y resolución de la intercurencia infectológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coulthard S, Hogarth L. Thiopurines: an update. *Invest New Drugs* 2005;23:523-532.
2. Coraminas H, Domènech M, González Juan D, González Suárez B, et al. Aplasia medular tras administración de azatioprina: papel del polimorfismo genético de la tiopurinametiltransferasa. *Med Clin (Barc)* 2000;115:299-301.
3. Kerstens PJ, Stolk JN, De Abreu RA, Lambooy LH, et al. Azathioprine related bone marrow toxicity and low activities of purine enzymes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:142-145.
4. Bakker JA, Drent M, Bierau J. Relevance of pharmacogenetic aspects of mercaptopurine metabolism in the treatment of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:458-463.
5. Kurzawski M, Dziewanowski K, Lener A, Drozdziak M. TPMT but not ITPA gene polymorphism influences the risk of azathioprine intolerance in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:533-540.
6. Sanderson J, Ansari A, Marinaki T, Duley J. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy. *Ann Clin Biochem* 2004;41:294-302.
7. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:753-767.
8. Cabré E. Indicaciones de la azatioprina (o 6-mercaptopurina) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:319-326.
9. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004;151:1123-1132.
10. Jeurissen MEC, Boerbooms TM, Van De Putte LBA. Pancytopenia related to azathioprine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:503-505.

CONCLUSIÓN

Es conveniente solicitar el estudio de TPMT antes de la indicación de AZA. Así, se identifica a los pacientes que pueden presentar mielosupresión y de este modo es posible optar por otra alternativa terapéutica o descender la dosis del fármaco. Si no se cuenta con la determinación de TPMT, se recomienda iniciar con dosis bajas (50 mg/día) hasta obtener un hemograma de control, para luego ascender a la dosis plena.