

CASO CLINICO

Grave sindrome da ipersensibilità a farmaci indotta da sulfasalazina in paziente con artrite reumatoide

Severe drug hypersensitivity syndrome due to sulphasalazine in patient with rheumatoid arthritis

M. Gutierrez¹, E. Filippucci¹, L. Bugatti², C. Bertolazzi¹, W. Grassi¹

¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale "A. Murri", Jesi, Ancona;

²Unità Operativa di Dermatologia, Ospedale "A. Murri", Jesi, Ancona

SUMMARY

Drug Hypersensitivity Syndrome, also known as Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms is a severe adverse reaction characterized by clinical manifestations including fever, skin eruption, lymphadenopathy, associated with eosinophilia, leukocytosis and multiple visceral involvement, with 10% of mortality due to development of multiple organ failure. This reaction usually occurs between two and six-eight weeks after the beginning of the treatment and may not resolve with interruption of the suspected drug. Sulfonamides, anticonvulsant, allopurinol are the most frequently involved molecules, but recently cases have been described also with gabapentin and strontium ranelate. In the present report we describe a case of a patient with rheumatoid arthritis who presented severe drug hypersensitivity syndrome, with liver and kidney involvement due to sulphasalazine.

Reumatismo, 2009; 61(1):65-68

INTRODUZIONE

La sindrome da ipersensibilità a farmaci, conosciuta come Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) o Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) è una grave reazione avversa caratterizzata da una eterogenea gamma di manifestazioni quali febbre, eruzioni cutanee e linfadenopatia generalizzata, frequentemente associate con eosinofilia, linfocitosi e coinvolgimento viscerale multiplo. Il quadro clinico insorge per lo più da due a sei-otto settimane dall'inizio dell'assunzione del farmaco e talvolta persiste anche dopo la sospensione. La frequenza è stimata tra 1 su 1.000 e 1 su 10.000 esposizioni (1-4).

Il caso esposto è quello di un paziente affetto da ar-

trite reumatoide (AR) che ha sviluppato una grave reazione di ipersensibilità a seguito della somministrazione di sulfasalazina (SSZ).

CASO CLINICO

Uomo di 60 anni, affetto da AR esordita da circa un anno. Nel mese di giugno 2007 veniva iniziato il trattamento con SSZ alla dose di 0.5 g/die, incrementando gradualmente la posologia fino a 2 g/die. Dopo 32 giorni dall'inizio della terapia, il paziente sviluppava *rash* cutaneo generalizzato, edema facciale e febbre.

Al momento del ricovero si rilevavano una temperatura corporea di 38°C, pressione arteriosa di 90/60 mmHg, frequenza cardiaca di 120 bpm e frequenza respiratoria di 17 atti/min. L'esame obiettivo mostrava un *rash* eritematoso maculopapulare confluyente esteso a volto, tronco ed estremità, un marcato edema del volto, linfadenopatia latero-cervicale ed una importante epatomegalia. I valori di laboratorio sono riportati nella tabella I. Dagli esami emergevano: conta leucocitaria 23.4 x 10³

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Marwin Gutierrez

Clinica Reumatologica

Università Politecnica delle Marche

Ospedale "A. Murri"

Via dei Colli, 52

60035 Jesi (AN)

E-mail: dr.gmarwin@gmail.com

mcl (vn 4-10x10) con il 6.4% di eosinofili e il 32.3% di linfociti; AST 78 UI/l (vn 5-44), ALT 74 UI/l (vn 32-92), GT 197 UI/l (vn 11-61), fosfatasi alcalina 142 UI/l (vn 32-92) e creatinina sierica 1.72 mg/dl (vn 0,5-1,3). La VES era 29 mm/1^h (vn 2-15) e la PCR 11.9 mg/dl (vn 0-0,8). La ricerca degli anticorpi anti-Epstein-Barr virus (EBV) ed anti-citomegalovirus (CMV) rilevava in entrambi i casi un pattern indicativo di infezione progressa (IgG anti-CMV ad alto titolo). Gli altri test di laboratorio risultavano tutti nella norma. La biopsia cutanea riportava la presenza di un moderato infiltrato linfocitario con cheratinociti necrotici e stravasato di emazie.

Sulla base dei rilievi clinici e laboratoristici si formulava diagnosi di "sindrome da ipersensibilità" a farmaci indotta da SSZ. Il paziente veniva sottoposto a terapia steroidea (6-metilprednisolone: 40 mg/die per 8 giorni), con notevole miglioramento delle condizioni generali e delle manifestazioni cutanee (Fig. 1), riduzione degli indici di flogosi e normalizzazione degli enzimi epatici e della creatinina. A domicilio si proseguiva il trattamento steroideo (prednisone 50 mg/die con riduzione graduale della posologia fino alla sospensione in quattro settimane), con ulteriore miglioramento dei pa-

rametri clinico laboratoristici fino alla completa remissione clinica.

DISCUSSIONE

La DHS o DRESS è una reazione idiosincratca relativamente rara e potenzialmente letale a causa del coinvolgimento multiviscerale che può complicarla e condizionarne gravemente l'evoluzione, portando al decesso nel 10% circa dei casi (5). L'acronimo DRESS fu proposto nel 1996 da Bouquet et al., che ne definirono i criteri diagnostici:

- 1) eruzione cutanea;
- 2) alterazioni ematologiche (eosinofilia superiore a 1.500/mmc e/o presenza di linfocitosi atipica);
- 3) impegno sistemico (adenopatia superiore a 2 cm di diametro e/o epatite con incremento delle transaminasi almeno 2 volte i valori normali e/o nefrite interstiziale e/o polmonite interstiziale e/o cardite) (6).

Alcuni autori indicano la febbre come ulteriore criterio diagnostico. Le manifestazioni cutanee sono presenti in più del 90% dei casi e possono variare da un esantema maculo-papulare confluyente, pru-



Figura 1 - Confronto tra aspetto della cute di torace anteriore e dorso al momento del ricovero (A, C) e a distanza di 5 giorni dell'inizio terapia con 6-metilprednisolone (B, D).

Tabella I - Temperatura corporea ed esami di laboratorio rilevanti acquisiti al ricovero e nei giorni successivi.

	1° giorno	2° giorno	4° giorno	6° giorno	8° giorno	10° giorno	14° giorno
VES (mm/h)	29	31		24		22	18
PCR (mg/dl)	11,9	10,2		6,2		2,1	1,2
Temperatura corporea massima (°C)	37,8	38,3	36,2	37,3	38	36,3	36,3
Leucociti (x 10 ³ /mcl)	23,4	23,2	23,4		14,6		11,3
Neutrofili (%)	57,4	59,6			54,8		52,4
Linfociti (%)	32,3	30,1			32,3		
Eosinofili (%)	6,4	6,3			4,4		4,2
AST (IU/L)	78		60		102		48
ALT (IU/L)	74		76		121		44
γ GT (IU/L)	197	187	304	137			
Creatinina sierica (mg/dl)	1,72		1,12			0,87	

Tabella II - Diagnosi differenziale della DHS (1).

Rash maculopapulare
 Dermatite esfoliativa (sindrome dell'uomo rosso)
 Eritroderma (non farmaco-indotto)
 Sindrome di Sézary (e linfoma cutaneo)
 Linfoma angioimmunoblastico
 Pustolosi esantematosa generalizzata acuta
 Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

riginoso e desquamativo fino all'eritrodermia nel 50% dei casi. Talvolta si associa un'eruzione pustolo-follicolare del viso e del cuoio capelluto e, più raramente, vescicole, bolle e lesioni purpuriche. L'edema facciale periorbitario è presente nella metà dei casi e, insieme alla febbre, è una manifestazione precoce. L'esame istopatologico della cute è generalmente aspecifico, con necrosi dei cheratinociti ed edema dermico con infiltrato linfo-eosinofilo (1-4).

La diagnosi differenziale deve essere posta con le condizioni elencate nella tabella II (1).

L'elenco dei farmaci in grado di innescare questa sindrome è lungo e comprende gli antiepilettici aromatici (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) e non aromatici (lamotrigina, gabapentin), oltre a minociclina, allopurinolo, sulfonamidi (dapsona, sulfamide e sulfasalazina), idrossiclorochina, antiretrovirali (zalcitabina, nevirapina), alcuni antinfiammatori non steroidei, fluidione, talidomide, antibiotici, sali d'oro, ciclosporina e diltiazem (1, 3, 6). Di recente sono state riportate segnalazioni relative al gabapentin e al ranelato di stronzio (7, 8).

La patogenesi non è completamente chiara; si ipotizza il concorso di più fattori, tra cui un alterato metabolismo del citocromo P 450 ed una predisposizione

genetica a sviluppare reazioni cutanee a farmaci. La riattivazione di pregresse infezioni virali sarebbe in grado di produrre una variazione del metabolismo dei farmaci, o di funzionare da "segnale d'allarme" attivando la risposta immune dell'ospite. I virus più frequentemente descritti sono l'herpes virus umano 6 e 7, l'EBV, il CMV e il virus HIV (9-10).

Nel nostro paziente la terapia con SSZ (che, come è noto, modula la risposta immune mediante l'inibizione della produzione di IL-1 e del TNF-α) potrebbe, effettivamente, aver favorito la riattivazione di virus (CMV, EBV) e, di conseguenza, l'attivazione delle cellule T, responsabili dei segni e sintomi propri della DHS (9-14).

Il trattamento si basa sulla sospensione del farmaco scatenante, su misure generali di supporto (antipiretici, terapia topica, reidratazione) e sulla somministrazione di corticosteroidi.

Alcuni autori, tuttavia, suggeriscono di riservare la terapia steroidea esclusivamente alle forme con impegno viscerale (5, 15, 16), per la capacità che possiedono questi farmaci di promuovere la riattivazione virale e di favorire la predisposizione linfocitaria allo sviluppo di reazioni allergiche (17). Nei casi refrattari ai corticosteroidi, negli ultimi anni, ha ricevuto consensi l'impiego di IFN-α e immunoglobuline per via endovenosa, anche in virtù della loro capacità di sopprimere la replicazione dei virus (18).

Nel nostro caso, per l'evidente impegno viscerale si è ritenuto opportuno attuare una terapia con 6-metilprednisolone, che ha indotto una pronta remissione del quadro sotto il profilo clinico e laboratoristico.

L'identificazione precoce di questa entità clinica e la sospensione dell'agente farmacologico sospetto

risultano di estrema importanza sia per la terapia che per la prognosi. L'immediata interruzione dell'assunzione del farmaco contribuisce, nella maggior parte dei casi, alla regressione delle manifestazioni cliniche ed è stata associata con una più bassa mortalità (15). In conclusione, benché la

DHS sia una condizione rara, le complicazioni associate possono mettere a rischio la vita del paziente. È importante, pertanto, che il reumatologo sia in grado di riconoscere questa affezione, che può svilupparsi in pazienti trattati con farmaci di quotidiano impiego nella pratica clinica.

RIASSUNTO

La sindrome da ipersensibilità a farmaci è una grave reazione avversa caratterizzata da febbre, eruzioni cutanee e linfadenopatia frequentemente associate a eosinofilia, linfocitosi e coinvolgimento viscerale multiplo che porta al decesso il 10% circa dei casi. I farmaci in grado di scatenare più comunemente questa sindrome sono gli antiepilettici, minociclina, allopurinolo, sulfonamidi, idrossiclorochina, antiretrovirali, alcuni antinfiammatori non steroidei, sali d'oro, ciclosporina, diltiazem, ranelato di stronzio e gabapentin. Il trattamento si basa sull'impiego di steroidi e, nei casi refrattari, di interferon- e immunoglobuline. Il caso descritto è relativo ad un paziente con artrite reumatoide che ha sviluppato una severa reazione di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di sulfasalazina.

Parole chiave - Sindrome da ipersensibilità, sulfasalazina, artrite reumatoide.

Key words - *Drug hypersensitivity syndrome, sulphasalazine, rheumatoid arthritis.*

BIBLIOGRAFIA

- Vaillant L. Drug hypersensitivity syndrome: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Jour Derm Treat* 1999; 10: 267-72.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
- Tas S, Simonart T. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Clin Belg* 1999; 54: 197-200.
- Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003; 206: 353-6.
- Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, et al. Drug-induced pseudolymphoma and Hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1315-21.
- Bocquet H, Bagot M, Rojeau JC. DIDMOHS: A proposed consensus nomenclature for the drug-induced multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 875.
- Goldman J, Duval-Modeste AB, Musette P, Joly P, Massy N, Courville C, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to gabapentin. *Ann Dermatol Venerol* 2008; 135: 230-2.
- Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. *European Medicine Agency on the alert. Osteoporos Int* 2008; 19: 1811-2.
- Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1113-7.
- Morimoto T, Sato T, Matsuoka A, Sakamoto T, Ohta K, Ando T, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Intern Med* 2006; 45: 101-5.
- Watkinson G. Sulphasalazine: a review of 40 years' experience. *Drugs* 1986; 32: 1-11.
- Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J* 2006; 47: 237-9.
- MacDermott RP, Schloemann SR, Bertovich MJ, Nash GS, Peters M, Stenson WF. Inhibition of antibody secretion by 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 1989; 96: 442-8.
- Danis VA, Franic GM, Rathjen DA, Laurent RM, Brooks PM. Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: results of a double blind trial with sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 946-50.
- Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJ. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1109-12.
- Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999; 26: 718-22.
- Rieder MJ, Krause R, Bird IA, Dekaban GA. Toxicity of sulfonamide-reactive metabolites in HIV-infected, HTLV-infected, and noninfected cells. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 134-40.
- Mostella J, Pieroni R, Jones R, Finch CK. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin. *South Med J* 2004; 97: 319-21.