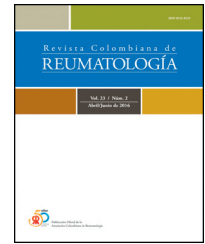




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Eosinofilia y síntomas sistémicos por sulfasalazina



Juan Pablo Restrepo^{a,*} y María del Pilar Molina^b

^a Facultad de Ciencias de Salud, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

^b Departamento Medicina Laboral, Valsalud, Armenia, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de febrero de 2017

Aceptado el 26 de abril de 2017

On-line el 16 de agosto de 2017

Palabras clave:

Síndrome hipersensibilidad droga
Eosinofilia
Sulfasalazina

R E S U M E N

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos es una condición debida a una lista extensa de medicaciones, entre las que se encuentra la sulfasalazina. El compromiso es muy variado, desde rash cutáneo hasta afectación visceral acompañado de eosinofilia, que en ocasiones puede llevar a la muerte. El pilar del tratamiento es la suspensión del medicamento agresor y el uso de corticosteroides orales e intravenosos dependiendo de la severidad del cuadro.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sulphasalazine-induced eosinophilia and systemic symptoms: a case report

A B S T R A C T

Drugs reactions with eosinophilia and systemic symptoms can be caused by an extensive list of medications, including sulphasalazine. The compromise is very varied, from skin rash to visceral involvement, accompanied by an eosinophilia that can sometimes lead to death. The cornerstone of the treatment is the suspension of the aggressive medication and the use of oral and intravenous corticosteroids, depending on the severity of the condition.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El acrónimo DRESS se refiere a «Drug Reaction Eosinophilia and Systemic Symptoms» (reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos), es una condición rara, potencialmente

fatal con manifestaciones en piel y compromiso visceral¹. El número de casos en los diversos reportes es variable oscilando entre 1 en 1.000 y 10.000 exposiciones^{2,3}. Los adultos son más afectados que los niños. La importancia de este síndrome radica en el reconocimiento y el tratamiento oportuno, ya que la mortalidad estimada es de 10-20%⁴.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jprestrepo@lycos.com (J.P. Restrepo).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.04.003>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Caso clínico

Mujer de 65 años que consulta por cuadro clínico que se inició en el 2014 con dolor en rodilla derecha con tumefacción, fiebre subjetiva y ojo rojo izquierdo sin dolor o supuración. Como antecedentes personales tiene un hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina, 50 mcg, una vez al día, por vía oral. La hermana tiene una espondiloartritis HLA B27 positivo en tratamiento con bloqueador del factor de necrosis tumoral. Al examen físico se encontró gran congestión escleral izquierda, además presentaba derrame articular en rodilla derecha. Oftalmología descartó uveítis y consideró el diagnóstico de escleritis, para la cual inició terapia con esteroides tópicos con mejoría de su cuadro ocular. Con la información anterior se sospechó una espondiloartritis periférica y se ordenaron paraclínicos. A los 20 días se encuentra una proteína C reactiva de 159 mg/l, velocidad de sedimentación globular: 46 mm/h, HLA B27, factor reumatoide negativo con leucocitosis y neutrofilia con radiografía de rodillas normales. En esta oportunidad se documentó calor y derrame articular de ambas rodillas con dolor en entesis de ambos codos. Se inició tratamiento con sulfasalazina 1 g, 2 veces al día, prednisona 5 mg, una vez al día, calcio + vitamina D una vez al día; todos los medicamentos por vía oral. Tres semanas después consulta por fiebre alta no cuantificada y brote cutáneo. Se encontró al examen articular dolor a la flexoextensión de rodilla derecha con derrame, además lesiones maculopapulares principalmente en tronco y extremidades, sin fiebre al momento de la consulta. En los laboratorios había eosinofilia de $1.080/\text{mm}^3$, VSG: 93 mm/h, PCR: 48 mg/l, AST: 86, ALT: 118, no había alteración de la función renal, tampoco anemia o eosinófilos en orina. En la radiografía de tórax no había derrame pleural. Se diagnosticó un DRESS, se ordenó suspender inmediatamente la sulfasalazina, prednisona y se inició administración de deflazacort, 30 mg, una vez al día (la paciente tenía existencia) durante 7 días y luego 15 mg, una vez al día. En el control del mes siguiente, no había fiebre, brote, ojo rojo o dolor articular. Los laboratorios no evidenciaban eosinofilia y la función hepática se había normalizado y se disminuyó deflazacort a 6 mg, una vez al día. A los 6 meses asiste nuevamente a consulta por dolor en un dedo de mano derecha y en ambas rodillas. Se evidenció edema, eritema de la 1 interfalángica proximal derecha con derrame articular de la rodilla ipsilateral. Había elevación de reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular 54 mm/h, proteína C reactiva 96 mg/l. Se ordenó radiografía de tórax y tuberculina con el objetivo de iniciar terapia anti-TNF. La tuberculina fue reportada en 10 mm y no se encontraron alteraciones en la radiografía de tórax, iniciándose tratamiento con isoniazida 300 mg, una vez al día, durante 9 meses vía oral. Al mes después la paciente inicia tratamiento con golimumab, 50 mg mensual subcutáneo. Tras 7 meses de seguimiento la paciente continúa asintomática con laboratorios en rangos normales.

Revisión

El término DRESS fue acuñado por Boquet basado en la descripción de 24 pacientes de Callot, a lo cual este último

Tabla 1 – Fármacos comúnmente asociados a DRESS

Carbamacepina	Lamotrigina
Fenobarbital	Fenitoína
Ácido valproico	Ampicilina
Etambutol	Isoniazida
Metronidazol	Minociclina
Vancomicina	Abacavir
Bupropión	Fluoxetina
Amlodipino	Captopril
Celecoxib	Ibuprofen
Alopurinol	Sulfasalazina

llamó síndrome de hipersensibilidad y pseudolinfoma inducido por drogas^{5,6}. La fisiopatología del DRESS sigue sin entenderse completamente. Dentro de las hipótesis sugeridas se encuentra un trastorno en la biotransformación de metabolitos activos de un medicamento que finalmente activarían la respuesta inmune con las subsecuentes características clínicas de la enfermedad. Se ha reportado la asociación entre el virus del herpes 6 y el desarrollo de la enfermedad⁷, basados en el comienzo tardío de los signos y síntomas después de la exposición al fármaco, hallazgos clínicos y de laboratorios sugestivos de infección viral y episodios de exacerbación después de la suspensión del agente agresor⁸. Otros agentes virales como el virus del herpes 7, citomegalovirus y el Epstein Barr han sido involucrados^{9,10}. La detección de la reactivación por el virus del herpes 6 se ha empleado en Japón y algunos países europeos como una ayuda en el diagnóstico de la enfermedad¹¹. Sin embargo, el papel claro de este virus en la etiopatogenia ha sido cuestionado¹². No existe un patrón histopatológico característico que defina el DRESS. Se ha descrito un infiltrado linfocitario perivascular o difuso, eosinófilos en la dermis con o sin edema de la misma o un infiltrado en banda de linfocitos atípicos imitando una micosis fungoide.

Los fármacos más frecuentes asociados a DRESS son los anticonvulsivantes, sin embargo, una lista extensa ha sido descrita (tabla 1).

La sulfasalazina es un compuesto de sulfapiridina y ácido 5 aminosalicílico (5-ASA) unidos por una unión azo. La mayoría del medicamento llega al colon en donde la unión azo es reducida por la acción de las bacterias colónicas liberando los 2 componentes antes mencionados. Se ha empleado en el tratamiento de artritis reumatoide en monoterapia o combinado y en espondiloartritis periférica, principalmente. El principal componente terapéutico para enfermedades reumáticas es la sulfapiridina¹³. Los efectos adversos de la sulfasalazina son generalmente leves y reversibles después de la suspensión, y ocurren en los primeros meses de tratamiento con posterior disminución en el tiempo¹⁴. Los más frecuentes son náuseas, exantema, neutropenia, anemia megaloblástica, cefalea, y alteración en la función hepática. Las reacciones adversas serias son eventos raros¹⁵. Tanto la sulfapiridina como el 5-ASA han sido involucrados en el DRESS¹⁶.

Las manifestaciones clínicas ocurren entre 3 semanas y 3 meses después del consumo del medicamento, pero este tiempo se acorta con la reintroducción del mismo¹⁷. La fiebre alta es el síntoma más común (90-100%) seguido de rash (87%) especialmente con los anticonvulsivantes¹⁸⁻²⁰. El compromiso cutáneo es variado, puede ser una erupción morbiliforme,

Tabla 2 – Criterios diagnósticos para DRESS**Rash medicamentoso**

Anomalías hematológicas (eosinofilia $> 1.500/\text{mm}^3$ y presencia de linfocitos atípicos)

Compromiso sistémico

Adenopatías (> 2 cm de diámetro)

Hepatitis (elevación de las transaminasas al menos 2 veces el valor de referencia)

Nefritis intersticial

Neumonitis

Carditis

reacción maculopapular, eritema multiforme, lesiones purpúricas, descamativas o queilitis²¹. Para algunos autores el edema de la cara especialmente periorbitario está presente en el 25% de los pacientes y puede ser clave en el diagnóstico del DRESS^{22,23}. La linfadenopatía dolorosa se encuentra en el 70% de los casos, puede ser localizada o generalizada y desaparece con la suspensión del medicamento agresor. El compromiso visceral incluye miocarditis, pericarditis, nefritis intersticial, encefalitis, meningitis, colitis, tiroiditis y hepatitis²⁴. La afección hepática es la manifestación interna más común (50-60%) y se comporta como una hepatitis anictérica (51%) que puede progresar hasta falla hepática fulminante y muerte. La miocarditis habitualmente se presenta de manera tardía, incluso de meses después de suspender el agente agresor y está más comúnmente asociada al uso de ampicilina y minociclina²⁵. En el ecocardiograma puede encontrarse disminución en la fracción de eyección ventricular, derrame pericárdico y en el electrocardiograma hay cambios en el segmento ST o la onda T.

En los laboratorios suele presentarse leucocitosis que puede llegar hasta 50.000 leucocitos/ mm^3 con eosinofilia marcada (hasta 20.000), las cuales pueden ocurrir hasta en el 30% de los pacientes. La eosinofilia puede presentarse entre una y 2 semanas de iniciada la enfermedad y está asociada a compromiso visceral. También puede observarse linfocitos atípicos en un 30% de los casos similar a mononucleosis infecciosa. La trombocitopenia, la caída de la hemoglobina y el síndrome hematófagocítico han sido reportados²⁶. La elevación de las transaminasas, especialmente la ALT, se ha encontrado en un 70% de los pacientes con DRESS y pueden persistir elevadas varios días después de suspender el medicamento involucrado²⁷; una elevación severa de la ALT (> 10 veces) con falla hepática ha sido reportada principalmente en mujeres entre la 2.^a y 4.^a década de la vida, en tratamiento con sulfasalazina²⁸.

El compromiso renal puede manifestarse como elevación de la creatinina y nitrógeno ureico, además de proteinuria y hematuria. La eosinofilia puede también encontrarse, pero no se observan anomalías en la ecografía renal. La miocarditis puede sospecharse ante la elevación de la CPK y la troponina.

El diagnóstico del DRESS no siempre es fácil debido a que las manifestaciones clínicas y de laboratorios son variadas y no siempre están presentes, además de que el listado de agentes causales también es extenso. Se han empleado los criterios de Bocquet et al., para definir el DRESS. Para lo cual se requiere al menos de 3 hallazgos (tabla 2).

Un grupo japonés creó otros criterios de clasificación similares a los anteriores pero además incluyó fiebre, persistencia de hallazgos después de la suspensión del medicamento, además de la medición de HHV 6, lo que la hace inviable en muchos hospitales y centros que no tienen la posibilidad de realizar esta prueba.

Con respecto al tratamiento, lo más importante es la detección rápida del DRESS y la suspensión inmediata del agente agresor. Actualmente las medidas generales del tratamiento son de soporte y el control sintomático de las diferentes manifestaciones clínicas. En caso de que las manifestaciones principales sean las cutáneas, los antihistamínicos pueden ser de utilidad.

Los glucocorticoides son la medicación preferida por los médicos pese a la escasa evidencia existente²⁹. La prednisona a 1 mg/kg/día , vía oral, mejora los síntomas y los patrones de laboratorio, especialmente cuando existe hepatitis, nefritis, carditis o neumonitis. En caso de compromiso visceral severo como encefalitis, síndrome hemafagocítico, falla respiratoria, falla renal o hepatitis grave, se puede pulsar el paciente con metilprednisolona a 30 mg/kg/día , durante 3 días³⁰ o inmunoglobulina a dosis de 2 g/kg , durante 5 días por vía intravenosa³¹. Se reserva el uso de antivirales como ganciclovir en el caso de infección por herpes.

En nuestro caso, la paciente consultó por un cuadro de espondiloartritis periférica según criterios ASAS que recibió sulfasalazina y 3 semanas posteriores tenía criterios de Bocquet expresados con rash medicamentoso, compromiso sistémico dado por hepatitis y aunque tenía eosinofilia no era mayor a $1.500/\text{mm}^3$, quizá debido al consumo previo de corticosteroides y la detección temprana del cuadro. La suspensión de la sulfasalazina rápidamente y el tratamiento con dosis intermedias de esteroides condujeron a la resolución del cuadro clínico con normalización de los parámetros de laboratorio.

Se ilustra en este reporte la necesidad del pronto reconocimiento de esta enfermedad y el oportuno tratamiento para evitar complicaciones derivadas del uso de un medicamento de la vida diaria del reumatólogo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Newell B, Moinfar M, Mancini A, Nopper A. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS). *Pediatr Dermatol.* 2009;26:536-46.
- Shear N, Spielberg S. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988;82:1826-32.
- Fiszenson-Albala F, Auzeur V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003;149:1018-22.
- Piñana E, Lei S, Merino R, Melgosa M, de La Vega R, Gonzáles-Obeso E, et al. DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in an 11-year-old Caucasian boy. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35:365-70.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau J. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250-7.
- Callot V, Roujeau J, 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.
- Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 1998;134:1108-12.
- Criado P, Avancini J, Santi C, Medrado A, Rodríguez C, de Carvalho J. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J.* 2012;14:577-82.
- Oskay T, Karademir A, Ertürk O. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res.* 2006;70:27-40.
- Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2006;155:344-9.
- Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:24-133.
- Augusto J, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chennebault J, Cousin M, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2940-2.
- Pullar T, Hunter J, Capell H. Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290:1535-8.
- Amos R, Pullar T, Bax D, Situnayake D, Capell H, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:420-3.
- Plosker GL, Croom K. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005;65:1825-49.
- Ransford R, Langman M. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 2002;51:536-9.
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006;55:1-8.
- Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis.* 2010;10:49.
- Criado P, Lucena S, Crivellaro A, Criado R, Tebcherani A, Nogueira A, et al. Drug hypersensitivity syndrome to anticonvulsants: report of two cases. *Rev Bras Clin Terap.* 2002;28:59-63.
- Chang D, Shear N. Cutaneous reactions to anticonvulsants. *Semin Neurol.* 1992;12:329-37.
- Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:31-7.
- Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, Baldarano I, Vassilev I, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol.* 2008;47:853-60.
- Criado P, Criado R, Vasconcellos C, Pegas J, Cera P. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to anticonvulsants in a two-year-old boy. *J Dermatol.* 2004;31:1009-113.
- Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am.* 2010;94:743-59.
- Bourgeois G, Cafardi J, Groysman V, Pamboukian S, Kirklin J, Andea A, et al. Fulminant myocarditis as a late sequela of DRESS: two cases. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:889-90.
- Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:142-60.
- Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:481-501.
- Fernando S, Henderson C, O'Connor K. Drug-induced hypersensitivity syndrome with superficial granulomatous dermatitis. A novel finding. *Am J Dermatopathol.* 2009;31:611-3.
- Roujeau J, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-85.
- Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H. High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:100-1.
- Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137:703-8.