

Síndrome de hipersensibilidad a sulfasalacina en paciente VIH

Drug hypersensitivity syndrome to sulfasalazine in an HIV patient

Miriam Corral de la Calle, Dulce Arranz Sánchez, Pedro Herranz Pinto, Rosa Díaz Díaz, Mª Ángeles Martín Díaz, Mariano Casado Jiménez
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Correspondencia:
Miriam Corral de la Calle
C/ Villa de Martín, 40 2º A.
CP 28029. Madrid. España
Tel.: (+34) 651 75 72 00
e-mail: micocalle@hotmail.com

Resumen

El síndrome de hipersensibilidad a fármacos se define por la triada clínica de fiebre, erupción cutánea y afectación de órganos internos. Múltiples fármacos se asocian con sintomatología cutánea aislada (exantema o erupción maculopapulosa), mientras que sólo unos pocos fármacos se asocian con el síndrome de hipersensibilidad. Fármacos relacionados con este síndrome son los anticonvulsivantes, antibióticos, sulfasalazinas y antirretrovirales.

A pesar de las múltiples reacciones medicamentosas descritas en estos pacientes, este es el primer caso de síndrome de hipersensibilidad a sulfasalazina en un paciente con infección por el VIH que se recoge en la literatura dermatológica.

(Corral de la Calle M, Arranz Sánchez D, Herranz Pinto P, Díaz Díaz R, Martín Díaz MA, Casado Jiménez Mariano. Síndrome de hipersensibilidad a sulfasalacina en paciente VIH. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34:17-20)

Palabras clave: VIH, toxicoderma, sulfasalacina.

Summary

Drug hypersensitivity syndrome is defined by the clinical triad of fever, rash, and internal organ involvement. Numerous drugs have been associated with isolated cutaneous eruptions (particularly of the simple exanthematic or maculopapular type), while only a limited number of drugs are associated with drug hypersensitivity syndrome. Drugs commonly associated with drug hypersensitivity syndrome include the anticonvulsants, antibiotics, sulfasalazines and antiretrovirals. Despite the numerous drug reactions described in HIV patients, up to our knowledge, this is the first case, of drug hypersensitivity syndrome to sulfasalazines in an HIV patient has not been previously reported.

Key words: HIV, toxicoderma, sulfasalazines.

El síndrome de hipersensibilidad retardada a fármacos consiste en una reacción de naturaleza inmunológica potencialmente severa, que aparece después de una exposición prolongada a ciertos medicamentos, y que se manifiesta con fiebre y afectación cutánea, acompañada de manifestaciones viscerales que condicionan el pronóstico de la enfermedad. Clínicamente se trata de cuadros muy similares a la mononucleosis infecciosa y otros cuadros producidos por virus. Debido a estas similitudes, en la literatura médica se ha denominado clásicamente como *síndrome de hipersensibilidad* (Lupton 1979) ó *síndrome mononucleosis infecciosa-like* (Siegal 1961); más recientemente, se han propuesto los términos DRESS (drug rash, eosinophilia and systemic symptoms) (Bocquet 1996) o síndrome de hipersensibilidad retardada multiorgánica o DIDMOHS (drug

induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome), en aras de unas mayor precisión.

El listado de fármacos implicados en los síndromes de hipersensibilidad (SH) es muy amplio, pero la gran mayoría de los casos descritos corresponden a un grupo reconocido de agentes causales, entre los que destacan los antiepilépticos aromáticos clásicos (fenitoína, carbamacepina y feno-barbital), alopurinol, sulfonas y sulfonamidas (sulfametoxazol y sulfasalazina). La etiopatogenia de estos cuadros no está claramente establecida, y es muy probable un origen multifactorial. Se ha sugerido la implicación de mecanismos de hipersensibilidad celular o de tipo IV (mediado por linfocitos T)[1]. Además, en los SH un desbalance entre la formación de metabolitos reactivos y la detoxificación enzimática puede conducir a una acumulación de estos productos y



Figura 1. Pápulas eritematosas y microvesículas en miembro superior.

una estimulación antigénica anómala, que desencadenaría el proceso clínico. Deben considerarse además las diferencias individuales en el metabolismo de algunos fármacos. Algunos autores sugieren que la susceptibilidad al SH se debería a defectos innatos en los mecanismos de detoxificación, que condicionarían la metabolización a intermediarios potencialmente tóxicos[2]. Y, por último, se estudia la posible implicación de factores infecciosos en el desarrollo de los SH. Entre ellos, se propone con fuerza la implicación de diversos herpesvirus (herpesvirus 8, virus de Epstein Barr o citomegalovirus) en infección primaria o, más probablemente como reactivación de infección latente, en diversos casos de SH.

El SH a fármacos se caracteriza por un cuadro semejante a la mononucleosis infecciosa y aparece a las 2-6 semanas tras el inicio del tratamiento con el fármaco responsable. Las manifestaciones clínicas incluyen un rash maculopapular que puede evolucionar hasta eritrodermia exfoliativa, fiebre, linfadenopatías y afectación multivisceral. Es frecuente encontrar eosinofilia, linfocitosis atípica y disfunción renal o hepática, que suponen el mayor riesgo vital para el paciente. Los síntomas son progresivos durante semanas, incluso tras la suspensión del fármaco, y suelen requerir corticoterapia sistémica. La valoración del grado de afectación cutánea como parámetro indicador de la gravedad de alteración de órganos internos es controvertida[3].

Caso clínico

Varón de 41 años, diagnosticado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estadio B2 de los CDC y en tratamiento prolongado con nelfinavir, lamivudina y didanosina, sin cambios terapéuticos en los últimos



Figura 2. Erosiones labiales y discreta depapilación lingual.

18 meses. Además, el paciente había sido recientemente diagnosticado de uveítis crónica, por lo que había iniciado tratamiento con sulfasalazina. A las cuatro semanas tras el inicio de dicha pauta, el paciente comenzó a presentar fiebre (hasta 38,5 °C) y malestar general, linfadenopatías laterocervicales y axilares, y un exantema maculopapuloso no pruriginoso, localizado en pequeñas áreas del tronco y miembros inferiores. Tras cuatro días de tratamiento sintomático inicial, el estado clínico del paciente empeoró progresivamente, con persistencia de la fiebre y el malestar general, y las lesiones cutáneas habían presentado una generalización preocupante (Figura 1). Todos estos datos aconsejaron el ingreso hospitalario, con diagnóstico de síndrome de hipersensibilidad por fármacos.

En la exploración clínica, el paciente no presentaba ningún foco infeccioso valorable. Presentaba múltiples adenopatías de hasta 1 cm, no inflamatorias, rodaderas y de consistencia elástica, en territorios axilares y laterocervicales. Se apreciaba un exantema maculopapuloso de tono eritematovioláceo, que confluía en grandes placas de márgenes difusos en tronco, cara, cuello y superficies extensoras de miembros superiores e inferiores, y que en las zonas de mayor inflamación presentaba vesiculación incipiente. El paciente presentaba así mismo erosiones superficiales en semimucosa labial (Figura 2), sin afectación de otras zonas mucosas. No existían lesiones ampollosas francas, zonas de despegamiento epidérmico y los pliegues cutáneos se mantenían respetados. El signo de Nikolsky fue negativo en piel sana perilesional.

En el estudio analítico se demostró una discreta neutrofilia (Leucocitos 8.080/μl, con 6.460/μl neutrófilos) y eosinofilia, aumento de fibrinógeno (762 mg/dl) y de LDH (231

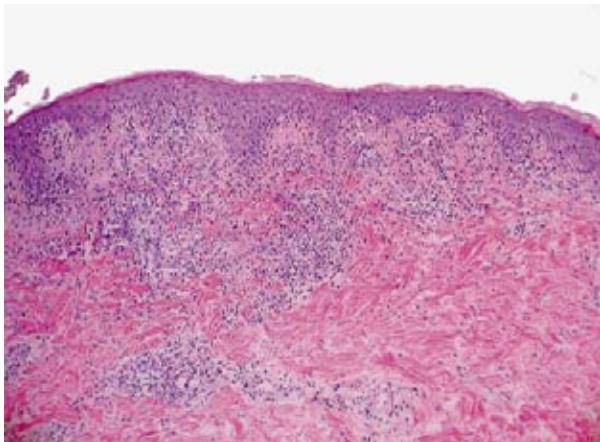


Figura 3. Degeneración vacuolar de la basal a nivel epidérmico, e infiltrado inflamatorio mixto con presencia de eosinófilos, en dermis.

UI/L), además de una marcada elevación de las enzimas hepáticas (GOT 205 UI/L, GPT 223 UI/L y GGT 611 UI/L) y de la LDH (811 UI/L); el estudio inmunológico fue normal y en las serologías realizadas se obtuvo IgG (+) para herpes simple, citomegalovirus y virus de Epstein Barr. El recuento de CD4 fue de 647células/μl, con carga viral indetectable para el VIH (bDNA). El estudio histológico a partir de una biopsia cutánea de las lesiones mostró un denso infiltrado en banda en dermis papilar, con exocitosis eosinofílica, neutróflica y linfocitaria, acompañado de degeneración vacuolar basal, todo ello conformando una imagen de dermatitis de interfase, muy sugestiva de etiología medicamentosa (Figura 3).

Tras descartar cualquier otro tratamiento farmacológico reciente o cambios en la pauta antirretroviral, y ante la probable implicación de la salazopirina en la inducción del cuadro clínico, se retiró definitivamente dicho fármaco. Esta medida, junto a la corticoterapia oral (metil-prednisolona 0,5 mg/kg) llevaron a la resolución rápida tanto de la sintomatología general como de las lesiones cutáneas, que evolucionaron con descamación difusa generalizada en las dos semanas siguientes. Tras nueve meses de controles clínicos periódicos, el paciente permanece asintomático.

Comentario

Es conocida la elevada incidencia de reacciones adversas a fármacos (RAM) en los pacientes infectados por el VIH, reflejo tanto de la complejidad de las pautas antirretrovirales actuales, como de la conocida hipersensibilidad al desarrollo de toxicodermias en esta población, en probable relación con la disregulación inmune mantenida que mantienen estos pacientes, incluso tras haber experimentado una reconstitución

inmunológica mantenida y eficaz gracias al uso de las pautas antirretrovirales[4-7].

Clásicamente, la mayor parte de las RAM en pacientes seropositivos eran atribuidas a los antibióticos betalactámicos, sulfonamidas[8] y anticonvulsivantes[9]. Si bien la importancia de estos grupos terapéuticos sigue siendo considerable, en los últimos años y a partir de la generalización del uso de pautas complejas de fármacos antirretrovirales, estos últimos tienden a cobrar un papel etiológico prominente en el desarrollo de toxicodermias[10,11]. En la práctica clínica, estas reacciones medicamentosas se presentan en los pacientes VIH con un amplio espectro de manifestaciones que comprenden desde las frecuentes y muchas veces autolimitadas – incluso sin suspensión del fármaco causal – reacciones urticariformes y exantemáticas, hasta las formas severas en las que se incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, las Necrolisis epidérmica tóxica o el síndrome de hipersensibilidad por fármacos con compromiso multiorgánico asociado[12].

Aunque no existen datos concretos a cerca de la importancia real de los cuadros de hipersensibilidad en el contexto de la infección por el VIH, se acepta que la alteración de la inmunidad celular presente en los pacientes infectados por VIH parece provocar una mayor susceptibilidad a los síndromes de hipersensibilidad inducidos por fármacos. Se han descrito recientemente casos atribuidos a abacavir[13], efavirenz[14], zidovudina[15] didanosina[16], zalcitabina[17], delavirdina[18], nevirapina[19] y amprenavir[20]. De todos ellos, es especialmente importante la hipersensibilidad a abacavir, presente en un 4 % de los pacientes expuestos y de gravedad muy variable, en la que no faltan casos de evolución fatal.

La sulfasalacina es un fármaco ampliamente empleado en el tratamiento de la enfermedad intestinal y diversas enfermedades reumatólogicas (artritis reumatoide, artropatía psoriásica, uveítis crónica[21]. Ocasiona frecuentemente epigastralgia, artralgias y toxicodermias leves. Además, se ha descrito recientemente su implicación en una reacción fototóxica severa[22].

Hasta el momento, y según nuestra revisión bibliográfica, son sólo 15 los casos descritos de SH por sulfasalazina, y ninguno de ellos en pacientes VIH positivos. El primero de estos casos fue descrito en 1986[23]; se trataba de un joven de 15 años con colitis ulcerosa en tratamiento con sulfasalazina, que tras 5 meses desarrolló un cuadro de necrosis hepática masiva que le ocasionó la muerte. Otros dos casos mortales, de SH a sulfasalazina, han sido descritos con posterioridad, ambos como consecuencia de las complicaciones derivadas de un fallo hepático fulminante[24].

Dentro de la etiopatogenia de este síndrome, en relación con la sulfasalazina, son múltiples las publicaciones

que lo asocian con la infección activa por el virus herpes 6[25-27], esta vía de investigación se inició debido a la semejanza entre la presentación clínica del SH y un cuadro de infección viral. Esta relación puede ser explicada desde la inmunomodulación ejercida por la sulfasalazina, que inhibe la secreción de Ig A y la producción de IL-1 y del TNF- α , pudiendo facilitar la activación del virus herpes 6.

La metabolización lenta de la sulfasalazina también ha sido descrita como factor etiopatogénico[28]; este fármaco se metaboliza fundamentalmente por la N-Acetyl-Transferasa 2, existiendo diversos genotipos, de los cuales el 5,6 y 7 corresponden a acetiladores lentos, esta acetilación enlentecida ocasionaría un aumento de los reactivos tóxicos y, por lo tanto, una mayor posibilidad de generar un SH.

Bibliografía

- Pérez Pimienta AJ, Calvo Manuel E, Lozano Tonkin C, Espinós Pérez D. Síndrome de hipersensibilidad retardada a fármacos. *Rev Clin Esp* 2002;202:339-46.
- Spielberg SP, Shear NH, Cannon M, Hutson NJ, Guderson K. In vitro assessment of a hypersensitivity syndrome associated with sorbinil. *Ann Intern Med* 1991;114:720-4.
- Schlienger R, Shear N. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998;39:S3-7.
- Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern R. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1670-4.
- Koopmans PP, Van der ven AJAM, Vreet B, Van der Meer JWM. Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV infection: allergic or toxic?. *AIDS* 1995;9:217-22.
- Burman W, Orr L. Carbamazepine toxicity after starting combination antiretroviral therapy including ritonavir and efavirenz. *AIDS* 2000;14:2793-4.
- Fuentes A, Otero MJ. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. *Med Clin (Barc)* 1999;113:94-102.
- Pakianathan MR, Kamarulzaman A, Ismail R, Mc Millan A, Scott GR. Hypersensitivity reactions to high-dose co-trimoxazole in HIV-infected Malaysian and Scottish patients. *AIDS* 1999;13:1787-8.
- Beller TC, Boyce JA. Prolonged anticonvulsant hypersensitivity syndrome related to lamotrigine in patient with HIV. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23:415-9.
- Sissoko D, Ajana F, de la Tribonniere X, Baclet V, Monton Y. Cutaneous, hepatic and hematologic manifestations due to nevirapine: DRESS syndrome?. *Presse Med*. 2000;29:1014-2.
- Sibaud V, Billon C, Barcat D, Bernard N, Geniaux M. Hypersensitivity syndrome to nevirapine. *Therapie* 2000;55:320-2.
- Fernandez-Chico N, Bielsa Marsal I. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Piel* 2003;18:252-8.
- Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *CID* 2002;34:1137-42.
- Wassef M, Keiser P. Hypersensitivity to zidovudine: report of a case of anaphylaxis and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995;20:1387-9.
- Herranz P, Fernández-Díaz ML, Lucas R, González García J, Casado M. Cutaneous vaculitis associated with didanosine. *Lancet* 1994;344:680.
- Tancrede-Bohin E, Range F, Bournerias I, Roujeau JC, Guillaume JC. Hypersensitivity syndrome associated with zalcitabine therapy. *Lancet* 1996;347:971.
- Demeter LM, Shafer RW, Meehan PM, Holden-Wiltse J, Fischl MA, Freimuth WW, et al: Delavirdine susceptibilities and associated reverse transcriptase mutations in human immuno-deficiency virus type 1 isolates from patients in a phase I/II trial of delavirdine monotherapy (ACTG 260). *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:794-7.
- Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandel S, Drobacheff C, Laurent R. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1321-2.
- Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30:227-8.
- Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H, Hardy WD, Stein A, Fischl M, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1 infected antiretroviral naïve adults. *Antivir Ther* 2000;5:215-25.
- Muñoz Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sánchez D, Fonseca A, Gijón-Baños J, Martín-Mola E. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one year period. *J Rheumatol* 2003;30:1277-9.
- Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Matarredona J, Devesa P, Montesinos-Ros A, González-Delgado M. Photo-induced Stevens-Johnson syndrome due to sulfasalazine therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:1241-43.
- Ribe J, Benkov KJ, Thung SN, Shen SC, LeLeiko NS. Fatal massive hepatic necrosis: a probable hypersensitivity reaction to sulfasalazine. *Am J Gastroenterol* 1986;81:205-8.
- Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14:132-5.
- Kunisaki Y, Goto H, Kitagawa K, Nagano M. Salazosulfapyridine induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpes virus 6. *Intern Med*. 2003;42:203-7.
- Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaich S, Crickx B. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.
- Tohyama M, Taha Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998;134:1113-7.
- Ohtani T, Hiroi A, Sakurane M, Furukawa F. Slow acetylator genotypes as a possible risk factor for infectious mononucleosis-like syndrome induced by salazosulfapyridine. *Br J Dermatol* 2003;148:1035-9.

Conclusión

Se trata del primer caso descrito de SH por salazopirina en un paciente con infección por el VIH. Esta droga debe añadirse a las ya conocidas como causa de SH en esta población.

Los pacientes en tratamiento con fármacos reconocidos como causantes de SH, requieren un minucioso seguimiento clínico, ante las potenciales implicaciones clínicas de gravedad que pueden asociarse. En los casos que se sospeche la implicación de la sulfasalazina, se podrá plantear la posibilidad de la determinación serológica de virus herpes 6, y genotípica de acetiladores lentos, a la hora de identificar aquellos pacientes de mayor riesgo.