

Insufficienza renale acuta secondaria a sindrome DRESS

Nefrologo in Corsia

**Elnaz Rahbari¹, Roberto Cardillo¹, Dimora Lucia², Rosaria Gangemi², Patrizia Boemi²,
Rosaria Saitta², Alessandro Cardillo³, Giovanni Rapisarda²**

1 Dipartimento di Medicina, sez di Nefrologia, Azienda Ospedalieri G.Rodolico, via Santa Sofia 86,95123, Catania, Italia

2 Dipartimento di Medicina Interna, ospedale Santa Marta e Santa Venera, Via Caronia Acireale, Catania, Italia

3 Università degli studi di Catania



Elnaz Rahbari

Corrispondenza a:

Elnaz Rahbari

Dipartimento di Medicina, sez di Nefrologia

Azienda Ospedalieri G.Rodolico,

Via Santa Sofia 86, 95123, Catania, Italia

Tel/Fax 390953781527

E-mail: dr.elena.rahbari@gmail.com

ABSTRACT

Il caso clinico tratta di un uomo di 63 anni, con recente diagnosi di artrite reumatoide, che a circa 20 giorni dopo l'inizio della terapia con Salazopirina (SSZ) comincia ad accusare febbre, stanchezza, diarrea ed eritema del tronco e del volto che regrediscono solo parzialmente e temporaneamente con la precoce sospensione del farmaco. La successiva introduzione della mesalazina nel trattamento della colite acuta, dopo circa 48 ore, determina una severa ripresa della sintomatologia, caratterizzata da febbre elevata, malessere generale e rash morbilliforme diffuso al tronco, al volto ed agli arti, con coinvolgimento viscerale (insufficienza renale acuta, epatopatia acuta). A questo punto la diagnosi di "Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms", o DRESS, viene posta nel rispetto dei criteri "Regiscar". La mesalazina viene sospesa ed il paziente viene sottoposto a terapia steroidea che consente una lenta ma completa remissione della malattia nell'arco di due mesi.

PAROLE CHIAVE: rash, eosinofilia, linfadenopatia, salazopirina, mesalazina, insufficienza renale acuta

Caso clinico

Un uomo di 63 anni con recente diagnosi di artrite reumatoide (RA) sieropositiva (Reumatest positivo), in terapia da circa 20 giorni con salazopirina su indicazione del reumatologo, accusa in forma rapidamente progressiva astenia, malessere generale, iperpiressia con puntate di 39-40°C e, successivamente, diarrea e modesto eritema diffuso al tronco ed al viso con lieve edema del volto. Su indicazione del medico curante sospende salazopirina ed assume paracetamolo al bisogno. Per il persistere della sintomatologia si reca in pronto soccorso, dove viene sottoposto ad esami di laboratorio che evidenziano tra l'altro un aumento della creatinemia, delle transaminasi, e alterazioni dell'emocromo. Esegue TC addome senza mezzo di contrasto che mette in evidenza un ispessimento delle pareti dell'ultima ansa ileale e del ceco, distensione delle anse del colon e presenza di multipli linfonodi megalici, fino a 25 mm, in sede pericecale, ispessimento ed edema delle pareti del duodeno con linfadenomegalie celiaco-mesenteriali. Viene pertanto ricoverato nel reparto di gastroenterologia, dove è sottoposto a gastroscopia e colonscopia con relative biopsie. Qui viene iniziata terapia con metilprednisolone a basso dosaggio e mesalazina al dosaggio di 800 mg tre volte giorno. Dopo due giorni di apparente miglioramento, fanno ricomparsa iperpiressia, rash cutaneo di tipo morbilliforme diffuso agli arti e più marcatamente al tronco ed al volto, con peggioramento dell'edema del viso. Viene quindi trasferito in reparto di medicina interna per l'interessamento multiorgano caratterizzato da insufficienza renale acuta (Scr: 2.8 mg/dl con proteinuria: circa 1500 mg 24 ore e modesta leucocituria), ipertrasaminasemia (AST: 320 e ALT 690 U/L, LDH 1369 UI/L), ipereosinofilia 16.8% con valore assoluto 1300/ul, piastrinopenia. Qui viene immediatamente sospesa la mesalazina ed è sottoposto a terapia con boli di metilprednisolone e.v. con netto e rapido miglioramento clinico (remissione del quadro cutaneo e della febbre), con ripristino della funzionalità renale e completa remissione dell'ipereosinofilia e delle altre alterazioni bioumorali (ritorno alla norma di transaminasi, indici di colestasi, protidosintesi epatica, LDH, ferritinemia, IgE) nell'arco di circa due mesi (Tabella I).

Criteria	No	SI	Unknown
Febbre (38°C)	-1	0	-1
Ingrandimento dei linfonodi	0	1	0
Linfociti atipici	0	1	0
Eosinofilia 700-1500 o 10-19.9% > 1500 o > 20%	0	1 2	0
Eruzioni cutanee Estensione > 50% Almeno 2: edema, infiltrazione, purpura, cicatrice Biopsia suggestivo di DRESS	0 -1 -1	1 1 0	
Coinvolgimento degli organi interni Un organo Due o di più	0	1 2	0
Risoluzione in > 15 giorni	-1	0	-1
Valutazione delle altre cause (ANA, coltura di sangue, HAV, HBV, HCV, Clamidia, mycoplasma), se sono negative	0	1	0

Tabella I. Criteri Regiscar score finale 5 definitiva

Inoltre, viene eseguita ecografia addominale che dimostra steatosi epatica di grado moderato/severo in assenza di lesioni focali del parenchima. Vena porta, via biliare principale e vie biliari intraepatiche risultano di calibro regolare, con nulla di rilevante a livello di colecisti, pancreas e reni. I risultati della biopsia gastrica riportano mucosa del corpo edematosa iperemica con intensa flogosi cronica attiva, HP positiva. Quelli della biopsia del colon mostrano una mucosa colica ulcerata con riduzione della quota ghiandolare, lieve-moderata riduzione dell'attività mucipara, focale distorsione ghiandolare ed intenso infiltrato infiammatorio linfo-plasmo-granulocitario, con formazione di ascessi criptici (quadro compatibile con diagnosi di rettocolite ulcerosa in fase attiva). Entrambi questi esami saranno però disponibili solo a quadro clinico/biumorale pressoché risolto.

Successivamente a remissione ormai completa, e a terapia steroidea ormai sospesa, il paziente accusa un'eruzione cutanea dolorosa con vescicole ed eritema nella regione della spalla destra, da riattivazione di VZV, trattata con successo con famciclovir; ciò a conferma della capacità della sindrome di accompagnarsi a riattivazione di malattie virali latenti (HHV, HIV, ecc.). Durante la fase acuta della sindrome sono stati inoltre eseguiti esami ematochimici atti ad escludere ulteriori possibili cause di sofferenza multiorgano: markers HBV, anti HCV, anti HAV, anti HIV, anti CMV ed EBV, anti-morbillo, Emocoltura, anti TPO, anti tiro globulina, anti Herpes, Sierodiagnosi di WW e WF, Anti transglutamasi IgA, Anti endomisio, ANA, anti ds-DNA, ENA, ANCA, anti fosfolipidi: negativi. C3 e C4 lievemente e transitoriamente ridotti, RA test positivo con ACPA negativi.

Introduzione

La sindrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) è una rara e potenzialmente letale reazione a farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici. È una sindrome da ipersensibilità associata a febbre, rash, disturbi ematologici (eosinofilia, linfocitosi atipica), linfadenopatia e coinvolgimento degli organi interni [1–2]. La sintomatologia si instaura di solito con una latenza di 2-8 settimane dall'esposizione al farmaco. Accade più frequentemente dopo l'assunzione di farmaci antiepilettici, tipo carbamazepina, fenitoina e lamotrigina, in questi casi l'incidenza potrebbe salire fino a 1 su 300 [3–4]. Con una certa frequenza sono stati riportati casi di DRESS indotti da allopurinolo, febuxostat, dapsone, olanzapina, sulfasalazina, minociclina, vancomicina, imatinib, sorafenib [5–6–7]. Inoltre, è stata riportata associazione fra DRESS, HLA-B*58:01 e allopurinolo, HLA-A*31:01 e carbamazepina, HLA-B 13:01 e Dapsone e HLA-B 13:01 e salazopirina [8]. Durante la fase acuta è stata dimostrata frequentemente la riattivazione di una pregressa infezione virale, come herpes virus umano 6 e 7, Epstein Barr virus, cytomegalovirus. Questo duplice coinvolgimento potrebbe suffragare l'ipotesi che la DRESS possa essere causata inizialmente da una riattivazione virale, che induce espansione di T-cell e quindi successivamente condiziona una cross-reaction fra farmaco e antigeni virali [9–10].

Gli organi frequentemente coinvolti sono:

- **Fegato:** Secondo uno studio taiwanese eseguito su 72 casi di DRESS nel 2015 [11], il danno epatico è presente in circa l'86% dei casi (62 pazienti); di questi 44% presentavano un danno di tipo colestatico, il 32% misto e il 24% epatocellulare. Le alterazioni a livello epatico sono di solito lievi e transitorie, ma il danno può essere severo ed arrivare fino all'insufficienza epatica acuta.
- **Rene:** Il danno renale, si presenta come nefrite interstiziale che si verifica nel 10-30% dei casi di DRESS, prevalentemente in quelli indotti dall'assunzione di allopurinolo [12]. Malattia renale di base ed età avanzata sono i fattori predisponenti al danno renale. Il coinvolgimento renale si manifesta con moderato aumento di creatinina, lieve proteinuria e

anormalità in sedimento urinario, con occasionale presenza di eosinofili nel sedimento urinario [13].

- **Polmone:** sintomi non specifici come tosse, dispnea, ipossiemia, tachipnea possono essere presenti. Alla TC toracica si evidenzia pneumonite interstiziale e versamento pleurico.

Diagnosi

Esistono tre gruppi di criteri diagnostici:

1. **Regiscar score** (European Register of Severe Cutaneous Adverse Reactions): tale score contiene 7 caratteristiche cliniche che possono definire la diagnosi di malattia come probabile, possibile e definitiva (Tabella II).

Esami Ematochimici	All' ingresso	Dopo 3 boli di metilprednisolone di 250 mg	Dopo 10 giorni di terapia steroidea *	Dopo 1 mese **	Dopo 2 mesi ***
Linfociti/ mmc	7800	2900	6000	7700	5000
Eosinofili % / Eosinofili mmc	16.8 %/ 1300	0	0.1/ 60	0.1/ 77	4.5/ 300
Creatinina mg/dl	2.8	1.1	0.9	0.89	1
Proteinuria mg 24 h	1500	750	450	300	120
ALT UI/L	690	295	84	50	24
Gamma GT U/L	68		47	37	20
Procalcitonina ng/ml	1.2	0.2	1.1	0.1	0.1
PCR mg/l	75	21	10	9	5
Bil totale/diretta mg/dl	1.6/ 0.4	0.7/ 0.2	1.1	1,3/ 0.2	
INR	1.6	1.1	1	0.97	1
Ferritina ng/ml	4277	930	375	264	170
IgE UI/ml	2100	1120	615	563	183
RF UI/ml	180	164		52	8
Temperatura °C	39.5	35	36		

*Dopo 3 boli di metilprednisolone e.v. è stato somministrato prednisone p.o. 1 mg/kg, con successivo tapering

** in terapia con prednisone 25 mg

*** in terapia con prednisone 5 mg

Tabella II. Andamento degli esami ematochimici e dosaggio terapia steroidea

2. **Criteri di Bocquet:** richiedente la presenza di 3 criteri: 1) eruzione cutanea; 2) eosinofilia ($>1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ o presenza di linfociti atipici); 3) coinvolgimento degli organi interni, inclusi: linfadenopatia di diametro >2 cm, epatopatia con aumento di transaminasi maggiore di due volte la norma, nefrite interstiziale e polmonite interstiziale o cardite.

3. **Japanese groups criteria** comprende le seguenti caratteristiche: 1) eruzioni maculopapulari sviluppate >3 settimane dopo assunzione del farmaco; 2) prolungamento dei sintomi clinici fino a 2 settimane dalla sospensione del farmaco; 3) febbre (>38°C); 4) aumento dell'alanin aminotransferasi >100 U/L o coinvolgimento di altri organi; 5) leucocitosi (>11×10³/μL), linfociti atipici (>5%) o eosinofilia (>1.5×10³/μL); 6) linfadenopatia; 7) riattivazione di HHV-6. La presenza di tutti 7 criteri permette di concludere per una DRESS tipica.

Gestione e terapia

L'identificazione e la sospensione precoce del farmaco sospetto è la terapia essenziale di questa sindrome, anche in caso di coinvolgimento del fegato, del polmone o del rene. Mentre la terapia sistemica con **steroidi** nei casi di epatopatia indotta da farmaci non ha dimostrato alcun beneficio, tale terapia è consigliata nei casi di coinvolgimento del polmone o del rene (creatinina >150% dei valori basali o in caso di proteinuria o ematuria). La terapia potrebbe essere iniziata con 0.5-2 mg/kg di prednisone o equivalenti. Tale terapia dovrebbe esser continuata fino al raggiungimento del miglioramento clinico e alla normalizzazione dei parametri laboratoristici, per poi scalare entro 8-12 settimane fino alla sospensione della terapia.

Nonostante che ci siano limitate evidenze per l'uso della **ciclosporina**, tale farmaco si considera come seconda linea per il trattamento dei pazienti affetti da DRESS che non rispondono a terapia steroidea sistemica [14–15].

Discussione e conclusioni

La salicilazosulfopiridina o salazopirina (sulfasalazina, SSZ) è un farmaco antireumatico (convenzionale o tradizionale, non biologico) modificante la malattia (DMARD), originariamente proposto come trattamento per l'artrite reumatoide a causa delle sue attività antinfiammatorie e antimicrobiche. Viene anche usata in altri disturbi infiammatori delle articolazioni e nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) come rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn. La salazopirina, molecola composta dal legame fra un sulfamidico (sulfapiridina) ed un salicilato (acido 5 amino-salicilico o mesalazina) è impiegata per le sue attività antibatteriche (sulfapiridina) ed antinfiammatorie (mesalazina o 5-ASA). Nel nostro caso, dopo circa 20 giorni dall'assunzione di tale farmaco, il paziente comincia ad accusare febbre, stanchezza, diarrea ed eritema del tronco e del volto, che regrediscono solo parzialmente e temporaneamente con la precoce sospensione del farmaco e la somministrazione di steroidi a basso dosaggio. La successiva introduzione della mesalazina nel trattamento empirico (es. istologico in corso) della colite acuta, dopo circa 48 ore, si accompagna ad una severa ripresa della sintomatologia, caratterizzata da febbre elevata, malessere generale e rash cutaneo diffuso al volto, al tronco ed agli arti, recrudescenza del coinvolgimento viscerale con insufficienza renale acuta ed epatopatia acuta. A questo punto, la diagnosi di DRESS viene posta nel rispetto dei criteri Regiscar, con uno score pari a 6, attribuendo l'etiologia della sindrome all'assunzione di SSZ e la riattivazione della sindrome alla somministrazione della sua frazione attiva 5-ASA.

Vi sono alcune peculiarità in questo caso clinico:

1. L'individuazione della responsabilità della DRESS nella componente salicilica della SSZ (ac. 5 amino salicilico) piuttosto che in quella sulfamidica (sulfapiridina), in contrasto con la letteratura che vede la sindrome più frequentemente collegata all'assunzione di sulfamidici.

2. La diarrea comparsa in concomitanza con l'insorgenza della sindrome, con quadro coloscopico ed istologico deponente per colite ulcerosa, pur in assenza di sanguinamento intestinale ed anemizzazione; il riscontro gastroscopico di severa gastrite, caratterizzata istologicamente da edema ed infiltrazione infiammatoria HP+ e l'ispessimento della parete delle anse intestinali di diversi settori del tubo digerente visualizzabile alla TC, possono tutti essere attribuiti ad interessamento d'organo (tratto gastrointestinale) in corso di DRESS [16].
3. Infine, sia l'artrite reumatoide che la colite ulcerosa, malattie a carattere immunopatologico che hanno indotto all'impiego della SSZ prima e del 5-ASA dopo, potrebbero avere una relazione con la DRESS, sulla base di meccanismi ancora non chiari. L'artrite reumatoide, diagnosticata circa due mesi prima, ed il coinvolgimento intestinale (di tipo flogistico) nella fase clinica della DRESS potrebbero essere legati al fatto che, come alcuni studi evidenziano, soprattutto a guarigione già avvenuta e in particolare nei pazienti non trattati con steroidi, è piuttosto frequente l'insorgenza di malattie autoimmuni [17–18]. In questo caso, entrambe le patologie vanno peraltro in remissione completa e persistente anche a distanza di mesi dalla sospensione della terapia steroidea, come a voler dimostrare uno stretto legame, verosimilmente su base genetica (HLA?), fra DRESS e malattie autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15:250.
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:693.e1.
3. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997; 49:542.
4. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40:985.
5. Wenk KS, Pichard DC, Nasabzadeh T, et al. Vemurafenib-induced DRESS. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1242.
6. Kim DK, Lee SW, Nam HS, et al. A Case of Sorafenib-induced DRESS Syndrome in Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2016; 67:337.
7. Vatel O, Aumont C, Mathy V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by imatinib in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017; 58:473.
8. Yang F, Gu B, Zhang L, et al. HLA-B*13:01 is associated with salazosulfapyridine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in Chinese Han population. *Pharmacogenomics* 2014; 15:1461.
9. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010; 2:46ra62.
10. Almudimeegh A, Rioux C, Ferrand H, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, or virus reactivation with eosinophilia and systemic symptoms as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with HIV? *Br J Dermatol* 2014; 171:895.
11. Lin IC, Yang HC, Strong C, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:984.
12. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010; 146:1373.
13. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2940.
14. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005; 64:155.
15. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *JAMA Dermatol* 2016; 152:1254.
16. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124:588.
17. Chen YC, Chang CY, Cho YT, et al. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:459.
18. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:721.