

Emato-Tossicità Severa da Sulfasalazina Caso Clinico e Revisione della Letteratura

Giulia Zerboni MD, Annalisa Aratari MD PhD, Claudio Papi MD

*UOS Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino,
UOC Gastroenterologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma*



- Donna 47 aa, originaria dello Sri-lanka
- No fumo; no comorbidità
- No familiarità per MICI
- ✓ Nel **2000** diagnosi di proctite ulcerosa
- ✓ Nel **2008** riacutizzazione severa → Ricovero: estensione a pancolite, Mayo 3. regime intensivo, risposta clinica
- ✓ Mantenimento con salicilati → periodici controlli ambulatoriali: remissione clinica e endoscopica (Mayo 1)

A **03/2018** dolore alle articolazioni (polso e ginocchia bilateralmente) → ecografia delle articolazioni, fattore reumatoide neg

05/2018 diagnosi di **SPONDILOARTRITE PERIFERICA DI TIPO II** : terapia con SASP 500 mg x 3/die

23/06/18 Accesso in PS : febbre persistente (>39°C) nonostante terapia antibiotica (Ciprofloxacina da 4 gg) e faringodinia

Paz sofferente. TC 39,4°C, PA 110/70, FC 104 bpm, SaO₂ 96%

Esame obiettivo negativo - Eritema cutaneo diffuso al tronco e agli arti superiori (esantema morbilliforme)

Rx torace: diffusa accentuazione della trama, non visibili alterazioni pleuro-parenchimali

Prelievo	GB	N (U/L)	L (U/L)	GR	HB	PLTs	PCR vn <5	GOT	GPT	GGT	ALP
23/06/18	2.740	0	2.600	3.840	8,2	146.000	210	39/32	112/33	170/37	300/105

- Striscio periferico: assenza di blasti
- Paziente posta in isolamento
- Emocoltura (negativa su tre campioni)

Terapia: Perfalgan, Trimeton, Myelostim.

TC addome completo con mdc: no alterazioni degli organi parenchimosi, no linfadenomegalie, no versamento.

Trasferimento in reparto.

Terapia empirica: Pantoprazolo 40 mg , Meropenem 1 g x 3, Vancomicina 500 mg x3, Fluconazolo 200 mg/die, Paracetamolo a/b, Calcio folinato/Cianocobalamina 0,9/2 mg, Metilprednisolone 20 mg x2

Prelievo	GB	N (U/L)	L (U/L)	GR	HB	PLTs	PCR vn <5	PCT
23/06/18	2.740	0	2.600	3.840	8,2	146.000	210	/
24/06/18	1.670	80	1.460	3.890	8,3	127.000	/	/
26/06/18 ☺	2.090	120	1.880	3.750	7,8	140.000	/	49,25
28/06/18 ●	2.750	170	2.500	3.890	8,4	264.000	43,2	/
30/06/18	3.680	310	3.070	4.310	9,2	323.000	6,6	0,58
05/07/18	10.800	4.450	3.950	4.910	10,5	347.000	2	/

Sierologia HAV, HBV, HCV, CMV, Toxo, EBV, IgA, IgG, IgM

Urinocoltura, tampone faringeo negativi

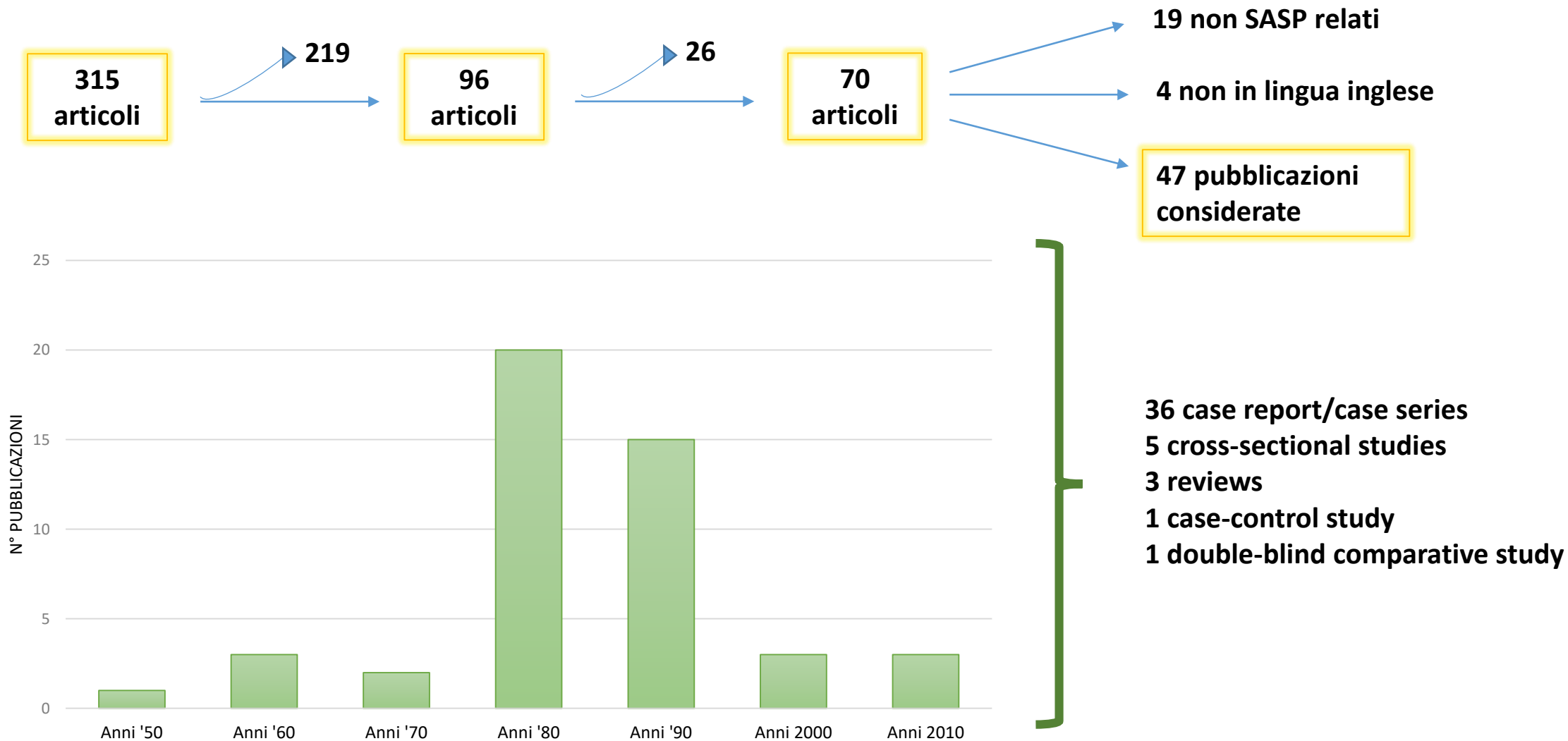
Immunofissazione sierica: neg
Complementemia, ASMA, pANCA, cANCA, anti-citrullina, ENA: neg
Anti-nucleo: pos 1:160

- ☺ Paziente apiretica
- Risoluzione esantema

Dopo due settimane, paziente dimessa in buone condizioni generali.

Dati disponibili in letteratura:

(neutropenia OR hematological toxicity OR leukopenia OR agranulocytosis) AND (salazopyrin OR sulfasalazine OR salicylates)



Numero di pubblicazioni in letteratura inerenti l'ematotossicità da SASP.

Sulfasalazine associated agranulocytosis in Sweden 1972-1989.

Clinical features, and estimation of its incidence.

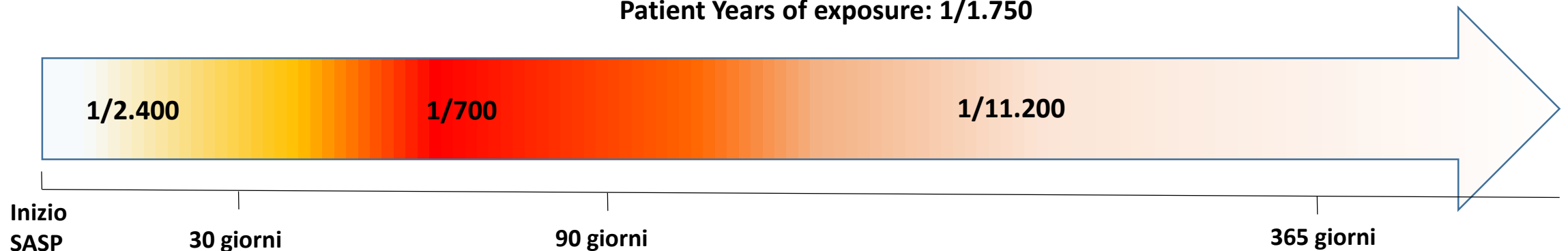
Keisu M., Ekman E. Eur J Clin Pharmacol. 1992;43(3):215-8.

- Studio cross-sectional retrospettivo
- 18 anni di osservazione
- 118 pz alterazioni ematologiche (9 pz piastrinopenia, 9 pz anemia aplastica, 18 pz anemia per lo più magaloblastica e 81 pz leucopenia) → 62 pz agranulocitosi (52%)

AGRANULOCITOSI ($\leq 500/\text{mm}^3$):

- M = F, età media 54 anni
- Tempo medio insorgenza: 43 giorni (range 9 -124) → nessun evento dopo il primo anno di trattamento
- Tempo medio risoluzione: 10 giorni dalla sospensione del farmaco
- Mortalità: 6,5% (4 paz su 62)
- Sintomi all'esordio: 82% febbre e faringo-laringite; 16% reperto accidentale

Patient Years of exposure: 1/1.750



Conclusioni:

- ✓ La SASP è ancora oggi ampiamente utilizzata sia in ambito reumatologico che gastroenterologico, sebbene fino al 20-30% dei pazienti lamenta effetti avversi che impongono la sospensione del farmaco

L' emato-tossicità:

- ✓ segnalata per lo più negli anni 80-90
- ✓ è un evento raro (1 su 1.750 pys)
- ✓ potenzialmente letale (6,5%)
- ✓ più frequente nei primi tre mesi di trattamento (1 su 700 pys)

E' utile, pertanto, effettuare un monitoraggio biochimico con **prelievo di controllo mensile nei primi 3 mesi!!!!**

.... Grazie per l'attenzione!