

S. Bustabad Reyes, T. González García,
E. Trujillo Martín, M. Gantes Mora,
B. Rodríguez-Lozano

An Esp Pediatr 1997;46:391-393.

Efecto tóxico de la segunda dosis de aurotiomalato sódico en la artritis crónica juvenil, forma sistémica

Introducción

Las sales de oro es un tratamiento que se utiliza en la artritis crónica juvenil (ACJ)⁽¹⁾ desde hace décadas, con buena respuesta terapéutica, aunque no existen estudios controlados.

Los efectos secundarios de las sales de oro son bien conocidos (Tabla I). Nosotros describimos dos casos de ACJ sistémica tratados con sales de oro, que tienen interés no sólo por la presentación de complicaciones infrecuentes, hepatotoxicidad en un caso y coagulación intravascular diseminada en el otro, sino también porque estas complicaciones ocurrieron tras la segunda dosis de aurotiomalato sódico.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 15 años de edad que desde hacía 3 meses presentaba cuadro de fiebre de 39 °C de predominio matutino, rash en tronco y cara anteroexterna de antebrazos y poliartritis, que no había mejorado con salicilatos. En la exploración: paciente febril con palidez de piel y mucosas, hábito asténico, peso 45 kg, adenopatías laterocervicales pequeñas no dolorosas y rodaderas, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen no doloroso y sin visceromegalia, dolor y tumefacción en carpos e IFP de ambas manos y dolor en rodillas y tobillos. En la analítica destacaba hemoglobina, 11,1 g/dl; hematócrito, 31%; leucocitos, 16.500, con fórmula dentro de la normalidad; plaquetas, 502.000; T^o protrombina, 87%; albúmina, 4,1 g/dl; VSG, 75 mm/hora e hipergammaglobulinemia (25%). Perfil bioquímico y enzimograma dentro de la normalidad; urocultivos y hemocultivos, negativos. Aglutinaciones TAB y brucelas, negativas. Marcadores víricos de hepatitis negativos. Paul-Bunnell negativo. Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares (AAN) negativos. Fenotipo HLA: A2, A-, B5, B35, DR3, DR5.

Se hizo el diagnóstico de ACJ sistémica, descartándose otras entidades, y se instauró tratamiento con indometacina a dosis de 1,5-2 mg/kg/día. Remitió la fiebre y el rash pero ante la agresividad del cuadro clínico, después de 2 meses sin me-

oría de la poliartritis, se inició tratamiento con aurotiomalato sódico a dosis de prueba de 10 mg/semana intramuscular. En el control semanal no presentó efectos secundarios ni alteraciones analíticas, por lo que se administró una segunda dosis de 25 mg/semana. A los 5 días de la segunda inyección se instauró un cuadro caracterizado por fiebre de 40 °C, edema facial, prurito en cara y manos e ictericia. A la exploración destacaba: ictericia en piel, edema facial, periorbitario y perioral; abdomen blando, con discreto dolor a la palpación de hipocondrio derecho sin palpase borde hepático ni esplénico; no tenía sinovitis, sólo dolor a la presión en IFP de ambas manos. El seguimiento analítico de los valores de interés clínico se recoge en la tabla II. En la ecografía hepática se registró hepatomegalia homogénea sin dilatación del eje esplenoportal; bazo de tamaño y textura homogénea; vesícula biliar, páncreas y riñones dentro de la normalidad. La biopsia hepática estableció que la hepatopatía era colestásica.

Ante el cuadro tóxico se suspendieron la indometacina y el aurotiomalato sódico y se instauró tratamiento con prednisona, y el paciente evolucionó favorablemente. El diagnóstico fue hepatopatía colestásica en relación con la segunda dosis de aurotiomalato sódico.

Caso 2

Niña de 7 años de edad diagnosticada de ACJ sistémica en tratamiento con naproxeno a dosis de 10 mg/kg/día. La paciente, durante los 6 meses siguientes evolucionó a la forma poliarticular seronegativa, con tumefacción en carpos, rodillas y tobillo izquierdo, sin fiebre ni rash. Dada la situación clínica de la niña -poliartritis, VSG elevada, anemia, trombocitosis e hipergammaglobulinemia- se inició tratamiento con aurotiomalato sódico a dosis de prueba de 0,5 mg/kg/semana con control analítico semanal. A los 2 días de la segunda inyección de aurotiomalato sódico la niña tuvo fiebre de 40°C, rash eritematopapuloso pruriginoso generalizado y artralgias, sin sinovitis franca; a la exploración destacaba: maculopápulas en tronco, abdomen y extremidades, petequias en ambos pies, adenopatías laterocervicales, axilares e inguinales rodaderas no adheridas a planos profundos y no dolorosas; abdomen blando, depresible y doloroso en ambos hipocondrios con hepatoesplenomegalia. En la analítica: hemoglobina, 8,5 g/dl; hematócrito, 25,9%; leucocitos, 5.600, sin eosinofilia; plaquetas, 237.000 (recuento previo, 632.000); VSG, 84 mm; tiempo de protrombina, 55%; albúmina, 3,9 g/dl;

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife.

Correspondencia: Sagrario Bustabad Reyes. Servicio de Reumatología. Hosp. Universitario de Canarias. C/ Ofra, s/n. La Cuesta. 38320 La Laguna (Sta. Cruz de Tenerife).

Recibido: Junio 1996

Aceptado: Diciembre 1996

Tabla I Efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con sales de oro

| | |
|------------------------|---|
| Efectos postinyección: | Vasomotor Artralgias/mialgias* |
| Mucocutáneos: | Dermatitis/estomatitis* Prurito* Alopecia |
| Renales: | Proteinuria* Hematuria Glomerulonefritis membranosa |
| Hematológicos: | Eosinofilia* Trombocitopenia Granulocitopenia Linfocitopenia Pancitopenia Anemia aplásica Hipogammaglobulinemia |
| Pulmonares: | Neumonitis difusa Bronquiolitis obliterante |
| Hepáticos: | Hepatitis |
| Páncreas: | Pancreatitis |
| Neurológicos: | Neuropatía periférica Polineuropatía Encefalopatía |
| Otros: | Sabor metálico* |

* Más frecuentes.

fibrinógeno, 1,2 g/L; PDF, 15 µg/ml; SGOT, 146 U/L; SGPT, 21 U/L; fosfatasa alcalina, 1.039 U/L; GGT, 108 U/L; resto de perfil bioquímico normal. Orina, urocultivo y hemocultivos, negativos. Aglutinaciones TAB, negativas. Aglutinaciones para brucelosis, negativas. Marcadores víricos de hepatitis, negativos. Factor reumatoide negativo. AAN negativo. Fenotipo HLA: A1, A2, B8, B17, BW4, BW6, DR5, DR7, DR52, DR53, DQ1, DQ7. Ecografía abdominal: hepatoesplenomegalia homogénea sin nódulos; múltiples adenopatías retroperitoneales; riñones, páncreas y vesícula biliar, sin hallazgos significativos.

El cuadro tóxico, caracterizado por una coagulopatía de consumo, mejoró después de la suspensión de naproxeno y aurotiomalato sódico y la administración de deflazacort, 1 mg/kg/día. A los 2 días del tratamiento habían desaparecido la fiebre, el rash y las petequias, el abdomen era menos doloroso, palpándose discreto polo de bazo; las adenopatías disminuyeron en número y tamaño y se normalizaron los valores analíticos. El seguimiento de estos valores de referencia se resumen en la tabla II.

Discusión

La hepatotoxicidad debida a fármacos utilizados en la ACJ, fundamentalmente aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, es conocida⁽²⁾, pero las alteraciones hepáticas son infrecuentes durante el tratamiento con sales de oro en pacientes con artritis reumatoide, tanto en niños como en adultos.

La hepatomegalia que se observa en la ACJ sistémica es generalmente asintomática y de curso benigno; pueden presentarse alteraciones analíticas sin significación clínica (discreta

elevación de las transaminasas y ocasionalmente hiperbilirrubinemia) y/o cambios histológicos inespecíficos.

El caso 1 seguía tratamiento con indometacina y sales de oro. La indometacina se utilizó durante 2 meses, con controles analíticos normales y, además, en un posterior brote de poliartitis se reintrodujo sin alteración alguna. Las sales de oro se habían iniciado 12 días antes de presentarse la hepatotoxicidad y la segunda dosis hacía 5 días. Las manifestaciones clínicas atribuidas a la hepatotoxicidad por sales de oro fueron las ya descritas en otros casos⁽³⁻⁵⁾: ictericia, prurito, rash, fiebre y en la analítica aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. Los hallazgos histopatológicos de la biopsia hepática practicada fueron de colestasis centrolobular sin necrosis, como también se ha descrito⁽³⁻⁷⁾.

En los casos publicados de hepatotoxicidad por sales de oro en la artritis reumatoide, tanto juvenil como del adulto, este efecto tóxico ocurrió entre 1 a 6 semanas de iniciada la crisoterapia y 1 a 11 días después de la última inyección. Se han descrito tres casos de hepatotoxicidad por sales de oro en niños⁽⁸⁻¹⁰⁾ y de ellos, dos después de la segunda dosis de aurotiomalato sódico.

La coagulopatía por consumo es también una complicación infrecuente en la ACJ sistémica. Se ha relacionado con fármacos, hipoalbuminemia y alteraciones endoteliales durante la fase activa de la enfermedad⁽¹¹⁻¹⁵⁾. El espectro de presentación clínica de la coagulopatía en la ACJ sistémica varía desde la prolongación del tiempo de protrombina y del parcial de trombo-plastina a una coagulación intravascular diseminada (CID).

El caso 2 seguía tratamiento con naproxeno hacía 6 meses y a los 2 días de la segunda dosis de aurotiomalato sódico se inició el cuadro tóxico, en cuya analítica destacaba un descenso del número de plaquetas, prolongación del tiempo de protrombina, disminución del fibrinógeno y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno, lo que indicaba el inicio de una CID.

Silverman y cols.⁽¹⁴⁾, en una comunicación de siete casos, consideran que la CID en la ACJ sistémica se puede producir en tres situaciones diferentes: en pacientes que están sin tratamiento (1 caso), cuando están recibiendo antiinflamatorios no esteroideos (4 casos) y después de la segunda inyección de sales de oro (2 casos); esta última parece ser idiosincrásica y relativamente benigna; con lo que no están de acuerdo Jacobs y cols.^(16,17), que hacen una llamada de alerta ante cinco casos de muerte como consecuencia de la CID secundaria a la segunda dosis de aurotiomalato sódico.

Hadhouel y cols.⁽¹⁸⁾ describen tres casos de CID, asociada con hepatopatía, después de la segunda inyección de sales de oro y plantean que es posible que la captación de sales de oro por macrófagos induzca la activación de estas células, incluyendo las células de Kuffer en el hígado, con liberación de proteasas, tales como el activador del plasminógeno, que induce la formación de plasmina y el consumo de fibrinógeno. Stephan y cols. y Ravelli y cols.^(19,20) están de acuerdo con que la activación de los macrófagos puede jugar un papel patogénico en las complicaciones severas de la ACJ sistémica.

No se conoce el mecanismo responsable ni signos clínicos que identifiquen a los pacientes con ACJ sistémica que podrán desarrollar esta coagulopatía ante las sales de oro. En pacientes con

Tabla II Hepatotoxicidad (Caso 1) y coagulación intravascular diseminada (Caso 2) por sales de oro. Seguimiento analítico.

| Aurotiomalato sódico: | Caso 1 | | | Caso 2 | | |
|--------------------------------|---------|----------------------|-----------------------|---------|----------------------|----------------------|
| | Pre | 1ª dosis ↓ 7 días | 2ª dosis ↓ 12 días | Pre | 1ª dosis ↓ 7 días | 2ª dosis ↓ 9 días |
| Hb (g/dl) | 11,1 | 11,4 | 9,9 | 10,1 | 9,6 | 8,2 |
| Leucocitos (mm ³)* | 16.500 | 20.400 | 8.500 | 14.200 | 8.500 | 5.600 |
| Plaquetas (μl) | 502.000 | 699.000 | 231.000 | 524.000 | 632.000 | 126.400 |
| T. Protrombina (%) | 87 | ND | 70 | 80 | ND | 55 |
| GOT (U/L) | 38 | 41 | 220 | 30 | 28 | 146 |
| GPT (U/L) | 36 | 31 | 95 | 6 | 8 | 21 |
| GGT (U/L) | 12 | 12 | 282 | 13 | 30 | 108 |
| Fosfatasa alcalina (U/L) | 288 | 272 | 1.184 | 269 | 275 | 1.039 |
| Albúmina (g/dl) | 4,1 | ND | 3,1 | 4,1 | 4 | 3,9 |
| Bilirrubina (mg/dl) | 0,3 | 0,6 | 2,4 | 0,4 | 0,2 | 0,4 |
| Fibrinógeno (g/l) | ND | ND | ND | ND | ND | 1,2 |
| PDF (μg/ml) | ND | ND | ND | ND | ND | 15 |

* Sin eosinofilia. PDF: Producto de degradación del fibrinógeno ($n < 10 \mu\text{g/ml}$). ND: No determinado

ACJ sistémica hemos observado que en la fase activa de la enfermedad se producen alteraciones en la analítica indicativas de una coagulopatía de consumo subclínica y pensamos que en esta fase, factores externos, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos o sales de oro, podrían promover la CID. Tanto en caso de hepatotoxicidad como de CID por aurotiomalato sódico, las medidas terapéuticas útiles son, como en los casos que comunicamos, la retirada de las sales de oro y de los antiinflamatorios no esteroideos, así como la introducción de la corticoterapia^(14,15,18).

Todos los autores están de acuerdo en que los niños con ACJ sistémica presentan alto riesgo, en particular, cuando se introduce una nueva medicación, que puede actuar como factor desencadenante de la CID. Especialmente, habrá que vigilar la segunda dosis de aurotiomalato sódico porque tras ella se han descrito casos de muerte.

Bibliografía

- González T, Cortabarría C, Bueno M. Artritis reumatoide juvenil. Caracterización de sus variedades clínicas. *An Esp Pediatr* 1975; **8**:3-9.
- Zimmerman HJ. Liver Injury Induced by Chemical and Drugs: En *Gastroenterology*, 3rd ed. Bockus HL (ed). Philadelphia: W.B. Saunders, 1976; págs. 299-341.
- Schenker S, Olsen KN, Dunn D y cols. Intrahepatic cholestasis due to therapy of rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 1973; **64**:622-629.
- Favreau M, Tannenbaum H, Lough J. Hepatic toxicity associated with gold therapy. *Ann Intern Med* 1977; **87**:717-719.
- Grishan FK, La Brecque DR, Younoszai K. Intrahepatic cholestasis after gold therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1978; **93**:1042-1043.
- Barash J, Cooper M, Tauber Z. Hepatic, cutaneous and hematologic manifestations in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; **9**:541-543.
- Edelman J, Donnelly R, Graham DN, Percy JS. Liver dysfunction associated with gold therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; **10**:510-511.
- Nisar M, Winfield J. Gold induced colitis and hepatic toxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; **21**:938-939.
- Howrie DL, Gartner JC Jr. Gold-induced hepatotoxicity: case report and review of the literature. *J Rheumatol* 1982; **9**:727-729.
- Griffin AJ. Cholestatic hepatitis induced by gold. *Rheumatol Rehabil* 1979; **18**:174-176.
- Scott JP, Gerber P, Maryjowski MC, Pachman LM. Evidence for intravascular coagulation in systemic onset, but not polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; **28**:256-261.
- Mukamel M, Bernstein B, Brik R, Lehman TJA. The prevalence of coagulation abnormalities in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; **14**:1147-1149.
- Schwartz D, Averbuch M, Pines A, Kornovsky R, Levo Y. Disseminated intravascular coagulation with renal and liver damage as the predominant manifestations of recurrent relapses a systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**:347-349.
- Silverman ED, Miller JJ, Bernstein B, Shafai T. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1983; **103**:872-876.
- Bray VJ, Singleton JD. Disseminated intravascular coagulation in Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994; **24**:222-229.
- Jacobs JC, Gorin LJ, Hanfssian AS, Simon JL, Smithwick EM, Sullivan D. Consumption coagulopathy after gold therapy for JRA. *J Pediatr* 1984; **105**:674-675.
- Jacobs JC. The hazards of gold injections in children with juvenile rheumatoid arthritis: comment of the article by Lehman. *Arthritis Rheum* 1993; **36**:1636-1637.
- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic hepatic and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985; **106**:561-566.
- Stephan JL, Zeller J, Hubert PH, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; **11**:451-456.
- Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996; **128**:275-278.