

Plasmacitosis reactiva severa y agranulocitosis debido a metimazol.

Severe reactive plasmocytosis and agranulocytosis associated with methimazol.

RUIZ GIL Wilson^{1,2}, TOKUMURA TOKUMURA Carolina², RUIZ RODRIGUEZ Christian.

SUMMARY

This case report shows the unusual toxic effects associated with methimazol in the treatment of hyperthyroidism. A 14 year old girl presented with fever, malaise and erythematous mass in her left thigh. She had a diagnosis of Graves disease two months prior and she started Methimazol 30mg/day. The initial test showed leukocytes of 1.200/mm³ with neutrophils 25%, hematocrit 31% and platelets 350,000/mm³. Antibiotics and filgastrim were started and the abscess was incised. Nine days after, leucocytes increased to 9200 with 55% neutrophils. The bone marrow smear showed a low cellularity, 80 % were plasma cells with some atypical. She recoved completely with the treatment. (*Rev Med Hered 2005;16:157-161*).

KEY WORDS: Hyperthyroidism, agranulocytosis, methimazole, bone marrow plasmocytosis.

RESUMEN

El presente reporte muestra un efecto tóxico inusual asociado al uso de metimazol en el tratamiento del hipertiroidismo. Una niña de 14 años se presentó con fiebre, compromiso general y una tumoración eritematosa en el muslo izquierdo. Dos meses antes había sido diagnosticada de hipertiroidismo e iniciado metimazol a razón de 30 mg/d. El laboratorio mostró: leucocitos en 1 200 /mm³ con 25 % de neutrófilos, hematocrito en 31 % y plaquetas en 350 000/ mm³. Se inició antibióticos y filgastrim y se debridó el absceso. Nueve días después los leucocitos estaban en 9 200 /mm³ con 55 % de neutrófilos. La MO mostró una celularidad baja pero representada en un 80 % por células plasmáticas, muchas de ellas atípicas. En resumen una mujer con enfermedad de Graves estando con metimazol desarrolló una severa agranulocitosis con plasmacitosis medular que simula mieloma múltiple y que mejoró con tratamiento. (*Rev Med Hered 2005;16:157-161*).

PALABRAS CLAVE: Hipertiroidismo, agranulocitosis, metimazole, plasmacitosis medular.

¹ Departamento de Medicina. Facultad de Medicina Alberto Hurtado Abadía. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Servicio de Hematología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

INTRODUCCIÓN

El presente reporte tiene por finalidad dar a conocer la presentación de un fenómeno tóxico infrecuente asociado al uso de metimazol (Mercaptomethylimidazol) (MMI) (Tapazol®) (1) en el tratamiento del hipertiroidismo.

Es conocido que entre un 0,1% hasta 1% de los usuarios de las Thioureas (drogas con estructura de thionamidas) pueden presentar agranulocitosis como manifestación tóxica hematológica (2,3), pero también se han descrito casos de anemia aplásica (4).

Por lo general la agranulocitosis, que suele ser menos frecuente con el Metimazol (MMI) que con otras thioureas (3), aparece durante las primeras semanas del tratamiento, aunque también puede ocurrir más tardíamente. Otra manifestación tóxica infrecuente es aquella que simula un mieloma múltiple (5). El presente reporte corresponde a esta última.

Caso clínico

Paciente mujer de 14 años de edad que ingresa a la Clínica Médica Cayetano Heredia, con historia de: Fiebre, dificultad respiratoria y compromiso del estado general. Dos semanas antes del ingreso presentó fiebre (39°C), molestias de garganta, paulatino deterioro del estado general y una semana antes del ingreso nota la aparición de una tumoración dolorosa en la cara interna del muslo izquierdo.

Dos meses antes de ingresar a la Clínica Médica Cayetano Heredia se le había diagnosticado Enfermedad de Graves (EG) e inició tratamiento el primer mes con methimazol 30 mg/d y propranolol 30 mg/d. El 15 de julio viajó a una provincia alejada de Lima y los últimos días de julio se inició el cuadro.

Acude a un centro de salud en la provincia y le indican amoxicilina e ibuprofeno pese a lo cual el cuadro progresa: el dolor de garganta se hace más intenso y notan aparición de una tumoración en el muslo izquierdo por lo que deciden traerla a la capital y hospitalizarla.

El examen físico mostró: Presión arterial 130/40 mm Hg, frecuencia cardiaca en 125 por minuto, una frecuencia respiratoria en 24 por minuto y temperatura en 40°C. Paciente sordomuda de nacimiento, alerta, febril, adelgazada, en mal estado general, con exoftalmos bilateral, poco colaboradora. Tiroides palpable aumentada de volumen, mucosa oral seca, orofaringe muy enrojecida, con placas blanquecinas

difusas. En pulmones se encontraron algunos roncus y sibilancias. En cardiovascular: taquicardia, soplo sistólico II/IV. En abdomen no se encontró visceromegalia. Locomotor: edema pretibial en ambos miembros inferiores (+/4+), muslo izquierdo aumentado de volumen con tumoración en zona interna enrojecida, caliente y muy dolorosa de 12 x 10 cm de tamaño.

Los exámenes de laboratorio al ingreso mostraron: Hemoglobina 10,5 gr/dl, Hematocrito 31%, Leucocitos 1200/mm³ Neutrófilos 25% (300/mm³), plaquetas 350000/mm³. Ese mismo día se le realizó aspirado de médula ósea (AMO) y una biopsia de hueso. Se hizo el diagnóstico de agranulocitosis por methimazol complicado con absceso en la cara interna del muslo izquierdo y sepsis.

El frotis de MO (Figura N°1) mostró una celularidad disminuída, pero el 80% estaba constituido por células plasmáticas, algunas atípicas. La biopsia de hueso (Figura N°2) confirmó la moderada hipocelularidad con presencia de escasos precursores mieloides y por zonas un marcado incremento de células plasmáticas.

Se inició antibioticoterapia y filgastrim 300 µgr/d y posteriormente se realizó una limpieza quirúrgica del absceso, tras lo cual la paciente paulatinamente mejoró. A los cuatro días de iniciado la terapia tenía Leucocitos 2800/mm³ con neutrófilos 38% (1064/mm³) y a los 9 días tenía Leucocitos 9200/mm³ con neutrófilos 55% (5060/mm³)

En otros exámenes se encontró: Calcio normal, β₂ microglobulina normal, función renal normal, proteínas totales 7,9 gr/dl, albúmina 2.1 gr/dl y globulinas 5,8 gr/dl. Se realizó un estudio electroforético de proteínas en sangre que demostró un marcado incremento policlonal de las inmunoglobulinas (Figura N°3). Al cuarto mes de seguimiento el cuadro había revertido a lo normal.

DISCUSIÓN

La agranulocitosis, definida como una profunda depresión en la cuenta de neutrófilos (usualmente menor a los 0,5 x 10⁹/l) (6) puede tener diversas causas: enfermedades hematológicas primarias, secundarias al uso de quimioterapia o como manifestación tóxica/colateral del uso de otras drogas. De estas últimas las más frecuentes son antibióticos, antitiroideos, antiplaquetarios y antipsicóticos (7).

La EG es una enfermedad autoinmune siete veces más frecuente en mujeres que en varones, en la cual la presencia de auto-anticuerpos específicos (conocidos inicialmente como LAST y más recientemente como

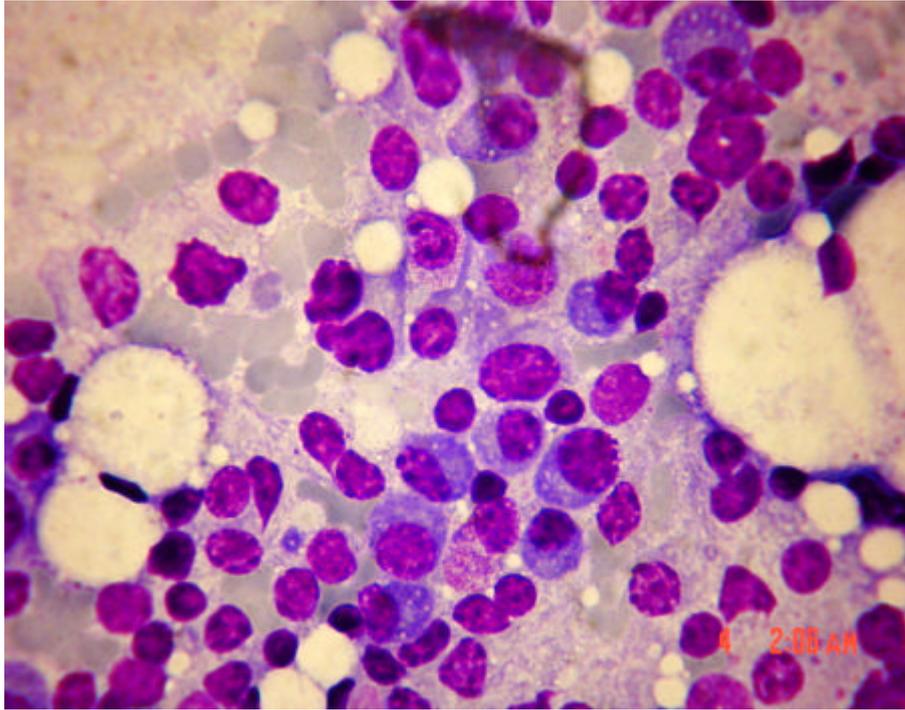


Figura N° 1. Frotis de MO que muestra una de las pocas zonas “celulares” en la que se aprecia el predominio de células plasmáticas, algunas binucleadas. (Coloración Wright X 1000).

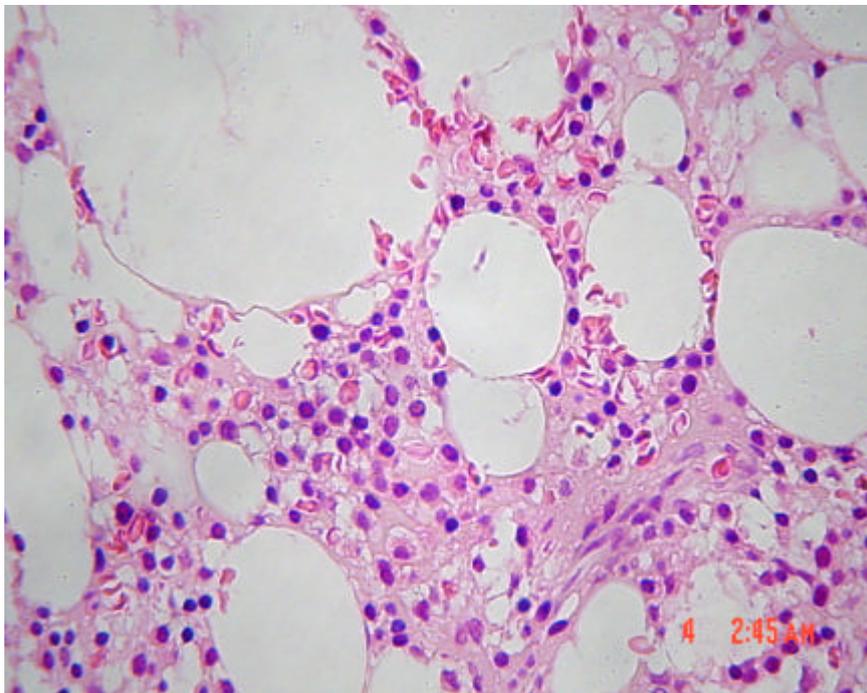


Figura N° 2. Biopsia de hueso. Aproximación de una de las pocas zonas con algo de celularidad en la que se observa la casi ausencia de precursores mieloides y el predominio de células plasmáticas. (Coloración H E x 400).

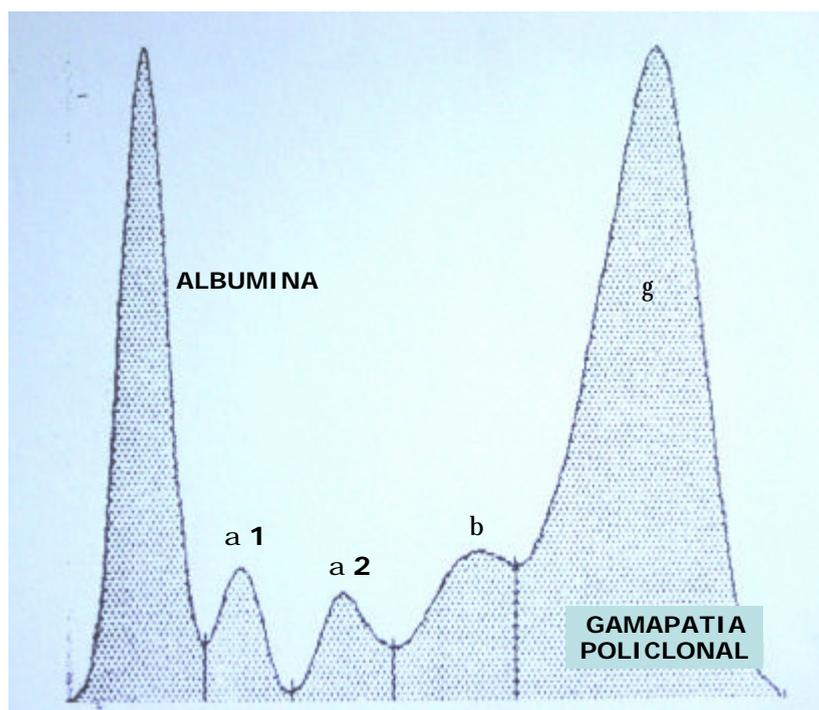


Figura N° 3. Trazado electroforético en el que claramente se nota el marcado incremento de las gama globulinas, que a diferencia de lo que ocurre en el mieloma múltiple, en este caso es de “base ancha” o también llamada, gamapatía policlonal.

TSab) contra los receptores de membrana para la Tirotropina (TSH-R) desencadenan los cambios de la enfermedad: hipertiroidismo, exoftalmos y bocio difuso (8). En sangre periférica clásicamente presenta tendencia a la leucopenia con discreta neutropenia, linfocitosis y monocitosis relativa (9).

El tratamiento inicial de la enfermedad de Graves (EG) se basa en el uso de los derivados de las thioureas, siendo el de mayor aceptación el Metimazol (MMI), el cual ejerce su efecto bloqueando la acción de la peroxidasa tiroidea (TPO). De la misma manera bloquea la acción de otras peroxidases como: la Lactoperoxidasa (LPO), Mieloperoxidasa (MPO), Peroxidasa del eosinófilo (EPO), Peroxidasa gástrica (GPO)(1); estas acciones explican muchos de los efectos extratiroideos de la thioureas.

La explicación de la agranulocitosis asociada al uso de MMI aún no ha sido esclarecido, se mencionan mecanismos inmunológicos (celulares y/o humorales) así como fenómenos tóxicos; pero lo más probable es que participen varios mecanismos (10).

La histología común en los casos de agranulocitosis suele mostrar (dependiendo de la severidad) ausencia de la serie granulocítica o bloqueo en la maduración y las otras dos series suelen estar indemnes. La presencia

incrementada de células plasmáticas es algo común, pero rara vez dicho incremento llega al punto de hacer sospechar la existencia de una discrasia de células plasmáticas del tipo mieloma múltiple (MM) (11).

Hay datos que demuestran que la hormona T3 estimula la secreción de las interleukinas IL-6 y IL-8, lo que explicaría la osteoporosis que suele acompañar a los casos de hipertiroidismo (12).

Del mismo modo hay información de que la producción de IL-2 está aumentada en casos de EG y que ésta IL-2 disminuye rápidamente con el tratamiento de MMI (13). Otros datos que reafirman el carácter autoinmune de la EG son: la presencia de auto-anticuerpos contra neutrófilos, que más que producir neutropenia alteran la función fagocítica del neutrófilo(14) e igualmente se ha demostrado que los auto-anticuerpos TSab en su mayoría son monoclonales del tipo λ (15).

En todo este contexto de autoinmunidad es explicable que tanto la IL-2 como la IL-6 estén elevadas, de la misma manera es de esperar que las células plasmáticas estén incrementadas y activas ya que los niveles de IL-6 están elevados. Si tomamos en consideración todos los datos precedentes es factible especular que dado que la paciente ha tenido tratamiento con MMI, este

pudo inducir una caída de la IL-2 dejando que la IL-6 continúe con su accionar estimulador de las células plasmáticas lo cual podría explicar los hallazgos descritos en este caso.

En conclusión presentamos el caso de una adolescente con diagnóstico de EG que estando en tratamiento con MMI desarrolla agranulocitosis severa pero, llamativamente, en la histología mostró un patrón semejante al de una discrasia de células plasmáticas acompañada de disgamapatía policlonal. La paciente se recuperó totalmente con el uso de filgrastim.

Correspondencia :

Dr. Wilson Ruiz G.

Facultad de Medicina

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Av. Honorio Delgado 430 San Martín de Porres

Lima Perú

Correo electrónico: wruiz@upch.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bandyopadhyay U, Biswas K, Banerjee RK. Extrathyroidal actions of antithyroid thionamides. *Toxicology Letters* 2002; 128 (1): 117-127.
2. Heinrich B, Gross M, Goebel F. Methimazole-induced agranulocytosis and granulocyte colony stimulating factor. *Ann Intern* 1989;111(7):621-622.
3. Haynes RC Jr. Thyroid and antithyroid drugs. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. (Editors), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (8th ed.), Pergamon Press, Oxford (1990), P: 1375.
4. Escobar-Morreale HF, Bravo P, Garcia-Robles R, Garcia-Larana J, De la Calle H, Sancho JM. Methimazole-induced severe aplastic anemia: Unsuccessful treatment with recombinant human granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. *Thyroid* 1997 (7): 67-70.
5. Breier DV, Rendo P, Gonzalez J, Shilton G, Stivel M, Goldztein S. Massive plasmocytosis due to Methimazole-Induced Bone Marrow Toxicity. *Am J Hematol* 2001; 67:259-261.
6. Patton WN, Duffull SB. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities: incidence, pathogenesis, management and avoidance. *Drug Saf* 1994; 11: 445-462.
7. Andres E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985–2000) and review of the literature *Clin Lab Haem* 2002; 24, 99-106
8. Ludgate ME, Vassart G. The thyrotropin receptor as a model to illustrate receptor and receptor antibody diseases. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9:95-113.
9. Irvine WJ, Wu FCW, Urbaniak SJ, Toolis F. Peripheral blood leukocytes in thyrotoxicosis (Graves' Disease) as studied by conventional light microscopy. *Clin Exp Immunol* 1977; 27:216.
10. Young NS. Drug-related blood dyscrasias. *Eur J Haematol* 1996; 60 (Suppl.): 6–8.
11. Rocca J, Valdivia H, Arbañil H, Loayza N. Agranulocitosis Inducida por Metimazol : A propósito de tres casos. *Rev Peruana Endocr Metab* 2002; 5 (1) :79-83.
12. Siddiqi A, Burren JM, Wood DF, Monson JP. Triiodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. *J Endocrinol* 1998; 157: 453–461
13. Smallridge RC, Tsokos GC, Burman KD, Porter L, Cranston T, Sfikakis PP, Solomon BL. Soluble interleukin-2 receptor is a thyroid hormone-dependent early-response marker in the treatment of thyrotoxicosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4 (5): 583–586
14. Kramer N, Perez HD, Goldstein IM. An immunoglobulin inhibitor of polymorphonuclear leukocyte motility in a patient with recurrent infection. *N Engl J Med* 1980;303:1253.
15. Knight J, Laing P, Knight A, Adams D, Ling N. Thyroid-stimulating autoantibodies usually contain only lambda light chains: Evidence for the forbidden clone theory. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:342.

Recibido: 08/07/04

Aceptado para publicación: 12/11/04