

Vasculitis por Propiltiouracilo. Reporte de un caso

Donato A. Salas-Segura ¹, Juan I. Padilla-Cuadra ², Juliana Salas-Segura ³,

Resumen: Se reporta el caso clínico de una paciente femenina de 43 años que presentó dos complicaciones secundarias al uso de propiltiouracilo: vasculitis y agranulocitosis.

La vasculitis asociada con el tratamiento antitiroideo es una entidad clínica bien documentada, pero rara, y de un mecanismo patogénico no claro aún.

Hay pocos casos reportados de asociación entre la ingesta de propiltiouracilo, la aparición de anticuerpos anticitoplasmáticos antineutrófilos y vasculitis ANCA positiva. Este es probablemente uno de ellos.

Recibido: 28 de febrero del 2002

Aceptado: 23 de abril del 2002

Descriptor: Propiltiouracilo, vasculitis, autoanticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilo.

El propiltiouracilo (PTU) es un medicamento empleado frecuentemente para el manejo del paciente con hipertiroidismo. Se asocia con un bajo índice de efectos secundarios severos, especialmente hepatotoxicidad, agranulocitosis y reacciones de hipersensibilidad ^{1,2}. En el siguiente apartado se presenta el caso clínico de una paciente que desarrolló dos de estas últimas complicaciones, en forma consecutiva, durante una misma hospitalización. Se hace énfasis en su proceso de hipersensibilidad manifestado como vasculitis sobre el de agranulocitosis, pues la primera constituye una conspicua, pero poco descrita complicación de este tratamiento.

Caso Clínico

Paciente femenina, 43 años, vecina de Tres Ríos, separada. Negó antecedentes clínicos de importancia, salvo por un

hipertiroidismo de diagnóstico reciente. Refirió como antecedentes quirúrgicos dos cirugías previas: la primera 6 años antes, en la cual se le salpingectomía bilateral, y la segunda hace tres años en la cual se le practicó safenectomía por várices. Como antecedentes gineco-obstétricos 3 gestaciones, con tres partos y ningún aborto, con un ritmo menstrual regular de 28 días, asociado con hipermenorrea.

Cuando se le realizó el interrogatorio clínico, la paciente refirió una historia previa de aproximadamente 6 meses de evolución de intolerancia al calor, pérdida de peso y nerviosismo. En octubre del 2001 se le diagnosticó hipertiroidismo en una clínica periférica, y se le inició PTU a razón de 200 miligramos tres veces diarios, con mejora clínica de su sintomatología. Los resultados de los exámenes de laboratorio que justificaron el diagnóstico y el tratamiento de la paciente son desconocidos, pues figuran en el expediente de la clínica de adscripción de la paciente y no en el hospitalario.

Luego de 6 semanas de tratamiento con PTU consultó al Servicio de Urgencias del Hospital R.A. Calderón Guardia por un cuadro de fiebre, vómitos y diarrea no disenteriforme, de 8 días de evolución.

A su ingreso se le encontró con gran ataque al estado general, deshidratada, hipotensa y taquicárdica. Se inició tratamiento sintomático y de rehidratación endovenosa. Los exámenes de rutina mostraron como hallazgos más relevantes una hemoglobina en 8,1 gr/dl, un hematocrito en un 27%, un conteo total de plaquetas de 132000 cel/mm³, leucocitos en 800 cel/mm³ con un diferencial de un 64% linfocitos, en un

Abreviaturas: ANCA: Auto-anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos. MPO: Mieloperoxidasa. PTU: Propiltiouracilo. Acs. DNA: Anticuerpos anti-DNA. TSH: 0,01 mU/L. T4: 24 microgramos/l. T3: 45 ng/l

¹ Médico residente Medicina Interna, Hospital R.A. Calderón Guardia.

² Especialista medicina crítica y cuidados intensivos, Hospital R.A. Calderón Guardia.

³ Médico general, Ebais Los Cocos, Limón.

Correspondencia: Donato A. Salas Segura, Sección de Medicina, Hospital R.A. Calderón Guardia, Apdo. Postal 10706-1000 SJ
e-mail: dasscom@racsa.co.cr

4% monocitos y un 32% segmentados; las pruebas de función renal muestran una creatinina en 1,38 mg/dl y un nitrógeno ureico en 31 mg/dl, con un sodio sérico en 135 mmol/dl y un potasio sérico en 3,1 mmol/dl. El sedimento urinario fue normal.

La paciente fue ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) dado que presentaba neutropenia absoluta con un foco infeccioso intestinal. Al segundo día de su ingreso, inició con sintomatología respiratoria. Las radiografías de tórax mostraron una consolidación lobar derecha muy sugestiva de atelectasia, aunque no se pudo descartar sobre infección bacteriana. La paciente claudicó ventilatoriamente, por lo que se decidió intubar y colocar en ventilación mecánica asistida en un ventilador Bear en modalidad asisto-controlada. Su condición hemodinámica empeoró y requirió de drogas vasopresoras (dobutamina y adrenalina) para mantener su estabilidad cardiovascular.

Al cuarto día de estancia hospitalaria, la paciente desarrolló lesiones vasculíticas que se extendieron, ampliamente en cara, tronco y extremidades (Figuras 1 y 2). Los pulsos distales desaparecieron aunque un doppler duplex mostró adecuado flujo arterial.

Una biopsia de piel de las lesiones vasculíticas mostró microtrombosis, infiltrado inflamatorio y focos de necrosis leucocitoclástica.

La paciente se extuba exitosamente tras una semana en ventilación mecánica asistida. Durante su estancia en la UCI completó 10 días de tratamiento con vancomicina, levofloxacina y ceftazidima en dosis habituales, más 4 días con ciprofloxacina oral, a razón de 500 mg cada 12 horas. Además, recibió dosis elevadas de esteroides para tratar la vasculitis, los cuales se redujeron progresivamente desde 125 mg cada 6 horas administrados endovenosamente como dosis de inicio, hasta 5 mg de prednisona oral, para luego ser finalmente suspendidos. Tanto el proceso infeccioso bronconeumónico como la diarrea resolvieron completa y satisfactoriamente.

A partir de este momento la evolución de la paciente fue satisfactoria y se trasladó al Servicio de Medicina Interna, donde completó el tratamiento para su hipertiroidismo con una dosis ablativa de I¹³¹.

Los principales hallazgos de las pruebas de laboratorio se describen en el Cuadro No. 1

La paciente fue egresada del Hospital 8 semanas después de su ingreso, en muy buenas condiciones generales.

Discusión

El propiltiouracilo es un medicamento del grupo de las tionamidas, usado para combatir la tirotoxicosis. Su principal



Figura 1



Figura 2

mecanismo es bloquear la organificación del yodo, sin interferir con su captación por parte de la glándula tiroides, además, tiene un leve efecto en la inhibición de la conversión periférica de T4 a T3.

El propiltiouracilo se asocia con un 1 a un 5% de complicaciones severas, principalmente hepatotoxicidad, agranulocitosis y reacciones de hipersensibilidad. Casi todas reacciones aparecen pronto durante los primeros días de tratamiento. En nuestro caso, la paciente presentó las dos últimas de estas complicaciones, de las cuales la vasculitis, como reacción de hipersensibilidad, tiene una incidencia que se desconoce¹². No se debe olvidar que la agranulocitosis sigue siendo la complicación más peligrosa, con una incidencia que se ubica entre un 0.3 y un 0.6 % de todos los pacientes tratados¹. Debemos agregar que aunque la vasculitis se presentó hasta al cuarto día de hospitalización, la paciente no recibió ningún otro medicamento que haya sido asociado con anterioridad a vasculitis, incluyendo los tres antibióticos empleados y las dos drogas vasopresoras ya mencionadas anteriormente¹⁵, por lo que el propiltiouracilo se convierte en el único fármaco capaz de producir las lesiones.

Los primeros informes bibliográficos de este tipo de vasculitis fueron dados por Griswold y cols. en 1978²⁸ y Houston y cols. en 1979¹⁰.

Desde 1993 se asocia este tipo de vasculitis con autoanticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilo positivos (ANCA)³. Los ANCA son una serie de marcadores serológicos de desarrollo reciente, muy útiles en las vasculitis paucimunes. Existen dos tipos de estos autoanticuerpos, el así llamado: c-ANCA, dirigido contra la proteinasa leucocitaria 3 y el p-ANCA que está dirigido fundamentalmente contra la mieloperoxidasa leucocitaria. Los auto-anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos del tipo c (c-ANCA), se asocian con la Granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y algunos tipos de

glomerulonefritis rápidamente proliferativa^{5,8,9}. Los autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos del tipo p (p-ANCA) están involucrados en el desarrollo de vasculitis asociadas con medicamentos como la hidralacina, la penicilamina y el alopurinol.

En este caso en particular el título de ANCA no fue cuantificado por el laboratorio clínico. Sin embargo, no se ha demostrado que la duración de la ingesta se correlacione directamente con el nivel de autoanticuerpos⁴. Se ha documentado casos de aparición de vasculitis que abarcan desde una semana a 13 años, entre el inicio de la ingesta del medicamento y el desarrollo de las manifestaciones clínicas^{2,5}.

La vasculitis por hipersensibilidad asociada a propiltiouracilo puede afectar varios órganos como pulmón, donde se ha asociado con hemorragia alveolar difusa^{5,6,7}, riñón, donde ha producido glomerulonefritis con formación de semilunas^{2,5}, y, principalmente, piel^{9,13}.

Hay tres mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la patogenia de la vasculitis. Todos involucran la mieloperoxidasa (MPO) leucocitaria^{2,4}:

- a. La mieloperoxidasa neutrofila convierte al PTU en productos citotóxicos.
- b. La MPO convierte al propiltiouracilo en sulfanato de propiltiouracilo, el cual es inmunogénico para los linfocitos T, los cuales terminan por activar linfocitos B, que median la lesión vascular.
- c. La MPO interactúa con el propiltiouracilo para cambiar su estructura heme y convertirla en un hapteno.

La suspensión del propiltiouracilo no siempre resulta en una disminución del título o desaparición de los ANCA circulantes, por lo tanto, el paciente puede sufrir recaídas clínicas^{2,11}.

Aunque la incidencia de vasculitis se desconoce, es en todo caso, subestimada, ya que algunas manifestaciones de ella, la leucopenia, pueden ser consideradas como complicaciones independientes sin realmente, serlo⁵. Sin embargo, hacer la diferencia entre ambas entidades puede ser muy difícil.

El tratamiento de este cuadro consiste en la inmediata suspensión del propiltiouracilo, evitando emplear otras tionamidas (p.e. metimazol) por el riesgo de reacciones cruzadas. El uso de inmunosupresión con esteroides e incluso ciclofosfamida, está indicado en los casos de gran compromiso sistémico o vital. Algunos autores como Harper y cols.² y Dhillon et al⁶ han descrito el uso de plasmaféresis en caso de alveolitis hemorrágicas. El resto del tratamiento consiste básicamente medidas de soporte según sean necesarias.

Abstract

We report a case of 43-year-old woman who developed two complications associated with the use of propylthiouracil: vasculitis and agranulocytosis.

Vasculitis associated with antithyroid therapy is a rare well-documented clinical entity with a pathogenic mechanism not clear yet.

There are a few published reports of an association between treatment with propylthiouracil, and the occurrence of ANCA positivity and ANCA-associated vasculitis. This is probably one more.

Referencias

1. Greenspan F, Dong B. Medicamentos tiroideos y antitiroideos. En: Katzung B, ed. *Farmacología Básica y Clínica*. México: Manual Moderno, 1991:472-78.
2. Harper L, Cockwell P, Savage C. Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(2): 455-8.
3. Dolman KM, Gans RO, Vervaet TJ, Zevenbergen G, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet*. 1993; 342:651-2.
4. Choi HK, Merkel PA, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum*. 2000; 43 (2): 405-413.
5. Chastain M, Russo G, Boh E, et al. Propylthiouracil hypersensitivity: Report of two patients with vasculitis and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:757-64.
6. Dhillon S, Singh D, Doe N, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest*. 1999; 116(5):1485-8.
7. Stankus S, Johnson N. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest*. 1992; 102 (5): 1595-6.
8. Carrasco M, Riera C, Clotet B, et al. Cutaneous vasculitis associated with propylthiouracil therapy. *Arch Intern Med*. 1987; 147(9):1677.
9. Vasily D, Tyler W. Propylthiouracil-induced cutaneous vasculitis. Case presentation and review of the literature. *JAMA*. 1980; 243(5):458-61.
10. Houston B, Crouch M, Brick J, DiBartolomeo A. Apparent vasculitis associated with propylthiouracil use. *Arthritis Rheum*. 1979; 22(8): 925-8.
11. Gunton JE. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol* 2000 ; 142(6):587.
12. Sato H. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4270-3.
13. Morita S, Ueda Y, Eguchi K. Anti-thyroid drug-induced ANCA-associated vasculitis: a case report and review of the literature. *Endocr J*. 2000; 47(4): 467-70. (Abstract).