

Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos antitiroideos

Antithyroid Drugs Induced Systemic Lupus Erythematosus

José Antonio Avilés Izquierdo, María Huerta Brogeras, Ricardo Suárez Fernández, Pablo Lázaro Ochaíta

Servicio de Dermatología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España

Correspondencia:

José A Avilés Izquierdo

Servicio de Dermatología. Hospital Gregorio Marañón
c/ Dr Esquerdo 46, 28007 Madrid. España

Tel.: (+34) 91 586 66 80

e-mail: hosanaviles@wanadoo.es

Resumen

Presentamos el caso clínico de una mujer de 37 años que tras ser diagnosticada de enfermedad de Graves, presenta un exantema medicamentoso por tiamazol y posteriormente un lupus eritematoso sistémico severo por propiltiouracilo. Hallazgos inmunológicos e histopatológicos permitieron confirmar el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos antitiroideos. La paciente recibió tratamiento con corticoesteroides sistémicos y azatioprina, no resolviéndose su enfermedad hasta la suspensión del tratamiento antitiroideo y la realización de una tiroidectomía.

(Avilés Izquierdo JA, Huerta Brogeras M, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaíta P. Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos antitiroideos. Med Cutan Iber Lat Am 2003; 31(4): 243-245)

Palabras clave: lupus eritematoso, fármacos antitiroideos, propiltiouracilo, tiamazol, enfermedad de Graves, C-ANCA.

Summary

A 37 years-old woman diagnosed of Graves disease, show up a drug eruption due to thiamazole and after that a serious propylthiouracil induced systemic lupus erythematosus (SLE). Immunologic and histologic findings allowed to confirm the diagnose of antithyroid drugs induced SLE. The patient was treated with systemic corticoids and azathioprine, but disease was not controlled till antithyroid drugs were removed and a thyroidectomy was performed.

Key words: systemic erythematosus lupus, antithyroid drugs, propylthiouracil, thiamazole, Graves disease, C-ANCA.

Entre el 5-10% del total de casos de lupus eritematoso sistémico (LES) son debidos a fármacos. Habitualmente son cuadros con menor afectación sistémica y que remiten semanas o meses después de la suspensión del fármaco responsable. Entre los muchos fármacos implicados en esta patología se encuentran varios fármacos empleados en el tratamiento del hipertiroidismo.

Caso clínico

Nuestra paciente, mujer de 37 años sin antecedentes personales de interés previos, había sido diagnosticada recientemente de hipertiroidismo primario tipo Graves-Basedow por un cuadro de astenia y pérdida de peso de varios meses de evolución. A las pocas semanas de comenzar el tratamiento con tiamazol y propranolol presentó un exantema cutáneo eritematoso localizado en cara anterior de ambas piernas. Su endocrinólogo decidió sustituir el tiamazol por propiltiouracilo, desarrollando una eritrodermia descamativa severa pocos días después, momento en el que acudió a un dermatólogo. La paciente además refería empeoramiento de sus lesiones cutáneas con la exposición solar, y padecer

además febrícula y gran afectación del estado general. La exploración física dermatológica mostraba una eritrodermia con descamación importante (Figura 1), sin adenopatías ni afectación de las mucosas o anejos. La exploración física general era normal, salvo por la presencia de exoftalmos bilateral y pérdida de peso. Entre los hallazgos serológicos solamente destacaba una discreta plaquetopenia, mientras que el estudio inmunológico fue de gran revelancia, mostrando hipocomplementemia, anticuerpos antinucleares positivos de 1/640, así como anti-ADNs, anti Sm, anti SSA/Ro, anti RNP y c-ANCA positivos. Los anticuerpos Antihistona fueron negativos. Los hallazgos histopatológicos (Figura 2) y de inmunofluorescencia directa (Figura 3) de las biopsias cutáneas realizadas confirmaron el diagnóstico de lupus eritematoso. La paciente recibió tratamiento con corticoesteroides sistémicos a dosis de 1mg/Kg de peso, mejorando clínicamente, pero volviendo empeorar cuando se reducía la dosis de corticoides. Se aconsejó a su endocrinólogo la suspensión de su tratamiento antitiroideo, además de añadir otro inmunosupresor como la azatioprina para tratar de controlar el cuadro con una dosis baja de corticoeste-



Figura 1. Exantema eritematoso y descamativo que afecta prácticamente a la totalidad del tegumento.

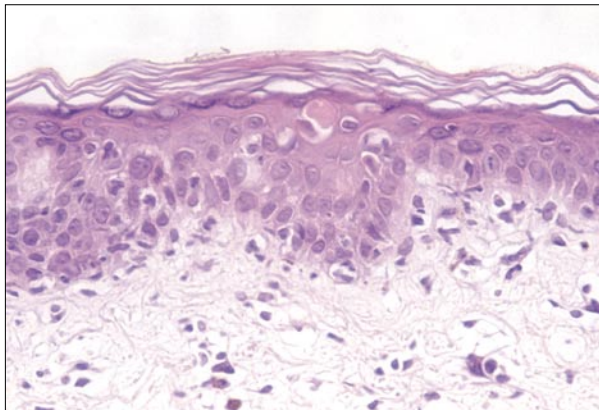


Figura 2. Imagen histológica que muestra alteraciones de la unión dermoepidérmica compatibles con el diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico.

roides. Finalmente se suspendió el tratamiento antitiroideo y se practicó una tiroidectomía casi total para control del hipertiroidismo. La paciente experimentó una curación total tanto de su patología cutánea como de su patología tiroidea, con normalización de sus niveles de autoanticuerpos y sin necesidad de tratamiento hasta la fecha actual.

Comentario

El lupus eritematoso inducido por fármacos (Drug Induced Lupus o DIL en inglés) se caracteriza por presentar al menos un criterio clínico de LES, la presencia de anticuerpos anti-nucleares específicos, la ausencia de LES previo, la ingesta

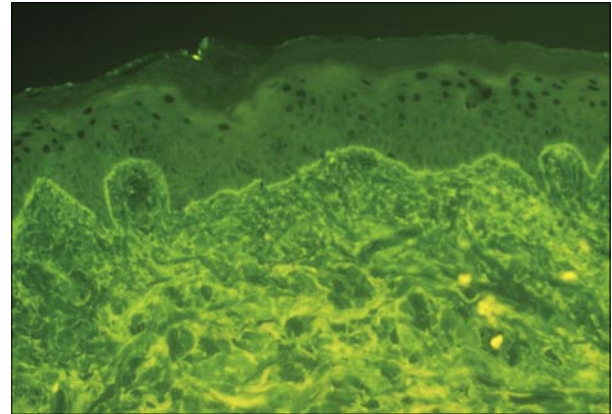


Figura 3. Estudio de IFD de la paciente que muestra depósito de Ig G y complemento en lámina densa de la membrana basal epidérmica (banda lúpica).

del fármaco sospechoso en las 3 semanas y los 2 años previos a la aparición de la clínica y la resolución clínica e inmunológica del cuadro al suspender esta medicación, la cual puede producirse entre pocas semanas y varios meses después.

Solamente el 5-10% del total de casos de lupus eritematoso sistémico son inducidos por fármacos[1]. Estos cuadros son imposibles de predecir, dada la gran cantidad de fármacos implicados (Tabla 1). La lista es interminable y continuamente se comunican nuevos casos asociados a nuevos fármacos. También se han descrito casos de lupus eritematoso inducidos por componentes de insectidas, sustancias metálicas o cosméticos[2, 3].

Tabla 1. Fármacos implicados con mayor frecuencia en el desarrollo de lupus eritematoso sistémico.

Antiarrítmicos:	procainamida, quinidina
Antibióticos:	minociclina, isoniácida, griseofulvina
Antiepilépticos:	valproico, hidantoínas, carbamacepina
Antihipertensivos:	captopril, hidralacina
Antipsicóticos:	clorpromacina
Antiinflamatorios:	D-penicilamina, sulfasalazina
Antilipemiantes:	gemfibrocilo, estatinas

En 1952 se estableció la asociación de DIL con anti-tiroideos como el metiluracilo, tiamazol, metamiluracilo y propiltiouracilo[4], siendo este último el implicado con mayor frecuencia[5, 6]. En cuanto a su patogenia se han propuesto la reacción cruzada del fármaco con antígenos nucleares, interacciones entre ambos o entre el fármaco y los linfocitos[7]. Los ANA, Anti-DNAs y ANCA suelen ser positivos. En los casos publicados recientemente de DIL asociado a antitiroideos como el metamiluracilo o el propiltiouracilo, se han hallado tanto antecedentes familiares de patología tiroidea

como la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), lo que apoya la presencia de cierta susceptibilidad genética para el desarrollo de este cuadro[8-12].

Algunos de estos casos son verdaderos LES que son desencadenados al actuar el fármaco sobre un huésped predispuesto y que persisten a pesar de retirar el fármaco, acelerando su aparición, agravando un LES preexistente latente o clínicamente manifiesto previamente. La distinción entre un LES primario o DIL en estos casos es muy difícil y solamente la evolución de la enfermedad confirmará el diagnóstico exacto.

La sintomatología y exploración física general es muy similar a la del LES, aunque con menor afectación renal y cerebral. Las manifestaciones cutáneas, presentes en el 25-50% de los pacientes con DIL, se diferencian notablemente de las presentes en el LES, ya que no suelen padecer lesiones mucosas, alopecia, lesiones discoides ni fenómeno de Raynaud. En cambio, presentan con mayor frecuencia lesiones purpúricas, pápulas eritematosas y nódulos subcutáneos inflamatorios. Los estudios complementarios muestran unos

anticuerpos antinucleares positivos en el 90% de los casos, con diferentes patrones según el medicamento implicado. Los anticuerpos antihistona son bastante específicos del DIL, encontrándose en más de 75% de estos pacientes, pero también se encuentran en el 20% de los LES. Los niveles de complemento suelen ser normales. Los parámetros bioquímicos y hematológicos, en relación con los hallados en el LES, son normales o levemente alterados. La histopatología del DIL es indistinguible de la del LES.

En cuanto al tratamiento, además de suspender el fármaco responsable, se pueden instaurar ciclos cortos de tratamiento con corticosteroides sistémicos si la sintomatología lo precisa.

Para concluir, hemos presentado el caso de una paciente que desarrolló de forma casi simultánea un cuadro de hipertiroidismo primario y un lupus sistémico inducido por dos fármacos antitiroideos diferentes como el tiamazol y el propiltiouracilo, y que remitió completamente al suspender el tratamiento farmacológico antitiroideo.

Bibliografía

1. Pramatarov KD: Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1998; 16: 367-77.
2. Beer KR, Lorincz AL, Medenica MM, Albertini J, Baron J, Drinkard L, Swartz T. Insecticide-induced lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 1994; 33:860-862.
3. Burry JN, Lipstick and lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1969; 281:620-621.
4. Wring ES, Aspet SP. Observations on the use of propylthiouracil in hyperthyroidism with especial reference to long term treatment. *John's Hopkins Med* 1952;90:201-27.
5. Prasad GV, Bastacky S, Johnson JP. Propylthiouracil-induced diffuse proliferative lupus nephritis: review of immunological complications. *J Am Soc Nephrol* 1997;8: 1205-10.
6. Sato-Matsumura KC, Koizumi H, Mazumura T et al. Lupus erythematosus-like syndrome induced by thiamazole and propylthiouracil. *J Dermatol (Tokyo)* 1994;21: 501-7.
7. Rubin RL: Etiology and mechanisms of drug-induced lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 357-63.
8. Searles RP, Plymate SR, Troup GM. Familial thioamide-induced lupus syndrome in thyrotoxicosis. *J Rheumatol*. 1981;8:498-500.
9. Kawachi Y, Nukaga H, Hoshino N, et al. ANCA-associated vasculitis and lupus-like syndrome caused by methimazole. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:345-7.
10. Herlin T, Birkebaek NH, Wolthers OD, Heegaard NH, Wiik A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) profiles in propylthiouracil-induced lupus-like manifestations in monozygotic triplets with hyperthyroidism. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:46-9.
11. Yamada A, Sato K, Hara M, Tochimoto A, Takagi S, Hizuka N, Takano K. Propylthiouracil-induced lupus-like syndrome developing in a Graves' patient with a sibling with systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2002;41:1204-8.
12. Thong HY, Chu CY, Chiu HC. Methimazole-induced antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis and lupus-like syndrome with a cutaneous feature of vesiculo-bullous systemic lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:206-8.