



## Agranulocitosis con plasmocitosis reactiva atípica inducida por metimazol en una paciente con hipertiroidismo

Fidelia León Morales,\* Heidegger N. Mateos Toledo,\* Rocío Caballero Caballero,\*\* Rodrigo Suárez Otero,\* Mauricio Alejandro García Vázquez\*\*

### RESUMEN

El metimazol es el fármaco que en México se prescribe con mayor frecuencia para el tratamiento del hipertiroidismo. Un efecto secundario raro es la agranulocitosis; sin embargo, la plasmocitosis reactiva es una manifestación aún más rara. Se comunica el caso de una paciente con agranulocitosis y plasmocitosis reactiva por metimazol, y se discuten los posibles mecanismos que la originaron.

**Palabras clave:** metimazol, hipertiroidismo, agranulocitosis, plasmocitosis reactiva.

### ABSTRACT

Methimazole is the most common drug used to treat hyperthyroidism in Mexico. An unusual secondary effect is agranulocytosis, however reactive plasmocytosis is even more rare. We report a case in a young patient and possible mechanisms are discussed.

**Key words:** methimazole, hyperthyroidism, agranulocytosis, reactive plasmocytosis.

**L**os derivados de la tiourea (tionamidas) son los fármacos prescritos con mayor frecuencia en el tratamiento del hipertiroidismo. Éstos pueden ocasionar toxicidad hematológica por mecanismos aún desconocidos, quizás por algún inmunológico. La toxicidad por metimazol es menos frecuente que otros medicamentos de su grupo; sin embargo, puede ser un problema serio y en ocasiones mortal.<sup>1</sup> Se comunica el caso de una paciente en tratamiento con metimazol por bocio multinodular que evolucionó a agranulocitosis con plasmocitosis reactiva.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años de edad con antecedentes de asma y rinitis alérgica, que acudió al servicio de urgencias con astenia, adinamia, odinofagia y otalgia izquierda. En la exploración física se encontró fiebre (40 °C), taquicardia (120 latidos

por minuto), taquipnea (24 respiraciones por minuto), palidez de las mucosas y los tegumentos; la exploración de la orofaringe mostró faringoamigdalitis supurativa y alveolitis del segundo espacio premolar superior izquierdo (siete días antes fue sometida a extracción dental). Un mes antes de su ingreso se estableció el diagnóstico de bocio multinodular, por lo que se indicó tratamiento con metimazol (45 mg/día) y propanolol (90 mg/día). El hemograma reportó: cuenta total de leucocitos de 580/mm<sup>3</sup>, neutrófilos de 3.5% (20.3/mm<sup>3</sup>), linfocitos de 93% (539.4/mm<sup>3</sup>), monocitos de 3.4% (19.7/mm<sup>3</sup>), basófilos de 0%, hemoglobina de 11.8 g/dL, volumen corpuscular medio de 76.1 fL, CMH (concentración media de hemoglobina) 26.1 pg, reticulocitos de 0.6% y plaquetas de 553,000/mm<sup>3</sup>. Como se sospechó agranulocitosis inducida por metimazol, se decidió suspender el tratamiento y se continuó sólo con propanolol y solución de lugol. Se reportó velocidad de sedimentación globular de 61 mm por minuto, proteína

Recibido: enero, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: León MF, Mateos THN, Caballero CR, Suárez OR, García VMA. Agranulocitosis con plasmocitosis reactiva atípica inducida por metimazol en una paciente con hipertiroidismo. Med Int Mex 2008;24(5):357-60.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

\* Servicio de Medicina Interna.

\*\* Servicio de Hematología.

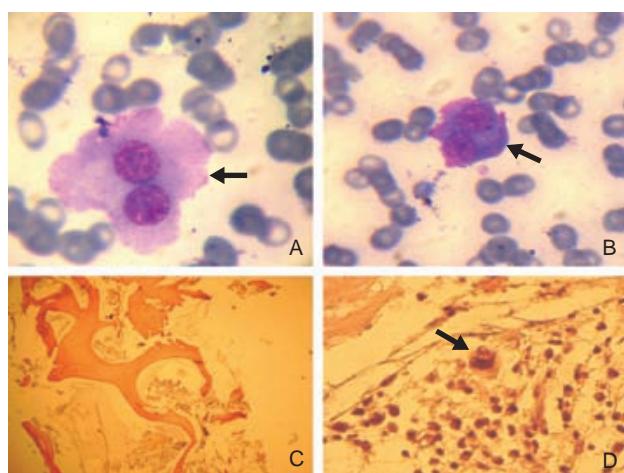
Centro Médico ISSEMyM, San Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México.

Correspondencia: Dra. Fidelia León Morales. Centro Médico ISSEMyM, avenida Baja velocidad de paseo Tollocan 284, San Jerónimo Chicahualco, CP 52140, Metepec, Estado de México, México.

C reactiva de 282 mg/L, lactato deshidrogenasa de 130 U/L, calcio de 8.8 mg/dL, proteínas totales: 7.8 g/dL e hiperglobulinemia de 4.6 g/dL. El examen general de orina no tuvo alteraciones y el perfil tiroideo fue: TSH de 0.005  $\mu$ U/mL, T3 de 4.5 y T4 libres de 1.99 mg/dL. El aspirado de médula ósea fue difícil de obtener, se encontró diluido, con ausencia de la serie mieloide en todas sus etapas de diferenciación, 50% de células plasmáticas tipo I y II (la mayor parte binucleadas), y 5% de plasmablastos e importantes agregados plaquetarios (figuras 1 A y B). Al practicar la biopsia de hueso se encontraron seis celdillas valorables con celularidad de 10%, relación mieloide-eritroide de 2:1, escasa maduración a bandas y segmentados, megacariocitos (7/mm<sup>2</sup>), ausencia de mielofibrosis y hemosiderina (figuras 1 C y D). Se determinaron proteínas séricas por inmunoelectroforesis e inmunofijación, en las que se descartó el patrón monoclonal (figura 2, cuadro 1). La cuantificación de cadenas ligadas libres en suero tuvo cadena ligera libre  $\kappa$  de 61.20 (3.30 a 19.40 mg/L) y  $\lambda$  de 97.20 mg/L (5.71 a 26.30 mg/L); la relación  $\kappa$ - $\lambda$  libre fue de 0.63 (0.26 a 1.65). El tratamiento de la paciente consistió en antibióticos de amplio espectro, con cobertura bacteriana y micótica, además de 300 mg sc/24 h de G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) durante 10 días. Por la ausencia de respuesta se modificó,

**Cuadro 1.** Electroforesis de proteínas séricas

Determinación	Resultado	Valores de referencia
Electroforesis de proteínas séricas		
Proteínas totales	7.50 g/dL	6.4 - 8.4 g/dL
Albúmina	2.21 g/dL	3.30 - 5.00 g/dL
$\alpha$ 1	0.50 g/dL	0.20 - 0.40 g/dL
$\alpha$ 2	0.90 g/dL	0.60 - 1.00 g/dL
$\beta$	0.80 g/dL	0.60 - 1.20 g/dL
$\gamma$	3.08 g/dL	0.70 - 1.30 g/dL
Cociente A/G	0.42	1.00 - 1.80



**Figura 1.** A y B: aspirado de médula ósea que muestra células plasmáticas atípicas binucleadas (flechas negras). C: tinción de hematoxilina-eosina (10 x), se aprecian tres celdillas óseas con celularidad de 10%. D: microfotografía con tinción de hematoxilina-eosina (40x), se observa predominio de la serie mieloide. Se identifica un megacariocito hipolobulado (flecha negra). No se encontró mielofibrosis.

a la misma dosis, cada 12 horas, además de prescribir hidrocortisona (100 mg/8 h) por vía intravenosa, durante tres días, y globulina- $\gamma$  (30 g). Dos días después, el hemograma reportó: leucocitos de 4,700/mm<sup>3</sup>, neutrófilos de 34% (1,598/mm<sup>3</sup>), con elevación progresiva de hasta 19,700 leucocitos/mm<sup>3</sup> y neutrófilos de 5,949/mm<sup>3</sup>, por lo que se suspendió el tratamiento con G-CSF. Después de un mes de iniciar el padecimiento, en el hemograma se observó: leucocitos totales de 9,001/mm<sup>3</sup> y neutrófilos de 5,949/mm<sup>3</sup> (figura 3); el aspirado de médula ósea de control fue normal. Los signos y síntomas del cuadro clínico inicial disminuyeron gradualmente, con remisión de la fiebre y el dolor faríngeo. Se dio de alta con adecuado control del hipertiroidismo (el tratamiento actual consiste en propanolol y solución de lugol).

## DISCUSIÓN

La neutropenia es el conteo de leucocitos menor a 1,500 células/mm<sup>3</sup>. Su gravedad se clasifica, en forma cuantitativa, de la siguiente forma: neutropenia leve, de 1,000 a 1,500; moderada, de 500 a 1,000, y grave, menos 500 células/mm<sup>3</sup>.<sup>2,3</sup> La agranulocitosis es la ausencia de células de la serie mieloide en la médula ósea, además de neutropenia en la sangre periférica (casi siempre menor a 500 células/mm<sup>3</sup>). Puede deberse a enfermedades hematológicas (primarias o secundarias), quimioterapia o manifestaciones tóxicas por otros fármacos, por lo regular antibióticos, antitiroideos, antiplaquetarios y antipsicóticos.<sup>4</sup> Entre 0.1 a 1% de los usuarios de tioureas puede padecer agranulocitosis como manifestación tóxica hematológica, Rocca<sup>5</sup> cita que Wiberg menciona cifras de hasta 8% y se han descrito casos de anemia aplásica. La agranulocitosis suele

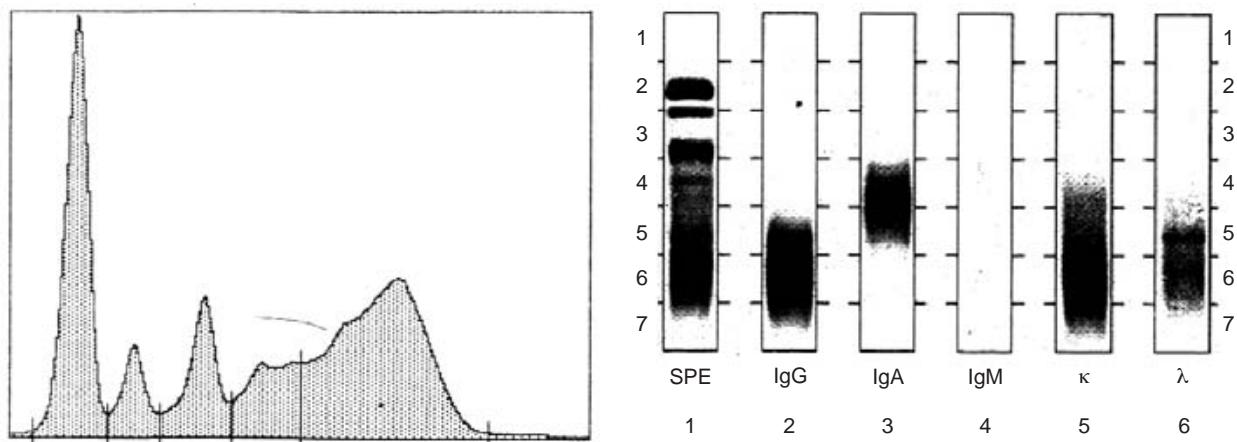


Figura 2. Izquierda: electroforesis de proteínas séricas. Derecha: inmunofijación sérica. En ambas se descarta un patrón monoclonal.

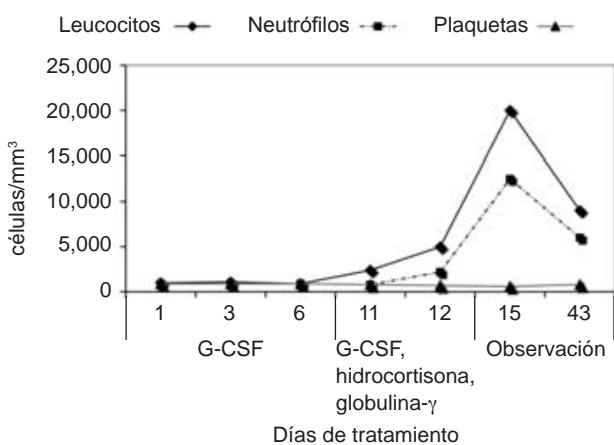


Figura 3. Comportamiento de los leucocitos, neutrófilos y plaquetas según los días de tratamiento.

ser menos frecuente con metimazol que con otras tioureas, aparece durante las primeras semanas del tratamiento, aunque puede ocurrir más tarde.<sup>4</sup> Otra manifestación tóxica poco frecuente es la parecida al mieloma múltiple.<sup>4-6</sup> Se han estudiado factores de riesgo por algún fármaco; casi 50% de los casos aparece en pacientes mayores de 50 años, principalmente mujeres (70%); el riesgo se eleva en aquellos con mononucleosis infecciosa o alguna enfermedad autoinmunitaria concomitante que reciban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>7</sup> Un estudio reportó que la agranulocitosis fue más frecuente en pacientes que tomaron 40 mg/día de metimazol, en comparación con propiltiuracilo, cuya manifestación fue independiente de la dosis tres meses después del inicio del

tratamiento. Otros estudios reportan que la manifestación es independiente de la dosis y el tiempo de exposición a la tioanamida.<sup>7</sup> La manifestación clínica depende, en parte, de la causa y patogénesis: cuando es de características inmunitarias ocurre días o semanas después de iniciar el tratamiento y cuando es por toxicidad directa puede aparecer meses después de su exposición.<sup>5,6,8</sup> Los síntomas son inespecíficos; sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiesta fiebre, disminución o ausencia de neutrófilos y bandas en el aspirado de medula ósea; en la biopsia de hueso se encuentra aplasia de la serie mieloide o hipoplasia.<sup>4,7</sup> Cuando hay fiebre se recomiendan el hemocultivo, urocultivo, cultivo de expectoración o cualquier foco infeccioso sospechoso.<sup>7</sup> Aún no se determinan los mecanismos por los cuales los fármacos antitiroideos inducen agranulocitosis; una teoría argumenta la reacción cruzada de mediadores inmunológicos asociada con IgE. En una investigación se encontró lesión directa por los fármacos en progenitores mieloides de la médula ósea.<sup>5</sup> Un estudio señala sensibilización, anticuerpos contra granulocitos y células progenitoras de los mismos en el suero de los pacientes que sufrieron un episodio agudo.<sup>2</sup> Otros datos que reafirman el carácter autoinmunitario de la agranulocitosis es la coexistencia de autoanticuerpos contra neutrófilos, los cuales, más que ocasionar neutropenia alteran la función fagocítica del neutrófilo. Esto explica que las IL-2 y 6 se encuentren elevadas, al igual que la producción y activación de las células plasmáticas, por el aumento de IL-6. Esta interleucina interviene en la producción de inmunoglobulinas, diferenciación de linfocitos B, activación de

linfocitos T citotóxicos y células plasmáticas; modulación de la hematopoyesis y síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, en conjunto con la IL-1. Con base en los datos precedentes se puede especular que: dado que la paciente tuvo tratamiento con metimazol, pudo inducir la disminución de IL-2 y dejar que la IL-6 continuara con la estimulación de células plasmáticas, lo que explicaría la elevación de dichas células en el análisis de medula ósea.<sup>4,6</sup> El estudio histológico común, en los casos de agranulocitosis, suele revelar (según la gravedad) ausencia de la serie granulocítica o bloqueo en la maduración, sin daño en las otras dos series. El aumento de células plasmáticas es común, pero rara vez puede sospecharse la discrasia de células plasmáticas del tipo de mieloma múltiple.<sup>4</sup> En los pacientes que fueron tratados con factor estimulador de colonias de granulocitos el tiempo de agranulocitosis fue más corto; el tratamiento fue ineficaz en los casos con agranulocitosis grave, con menos de  $0.1 \times 10^9 \text{ l}$ .

La prescripción del factor estimulador de colonias de granulocitos se relaciona con acortamiento del tiempo de agranulocitosis, disminución en la administración de antibióticos y menor tiempo de hospitalización.<sup>7-9</sup> Aunque el riesgo de que el metimazol ocasiona alteraciones hematológicas (aplasia) es bajo, debe vigilarse por su asociación con agranulocitosis y plasmocitosis graves. Deberán descartarse las alteraciones de células plasmáticas, como el mieloma múltiple, y procesos infecciosos con alto riesgo de septicemia, morbilidad y mortalidad. Los autores de este estudio plantean una causa autoinmunitaria del suceso adverso, con base en los antecedentes patológicos de asma

y rinitis alérgica, en los que se destaca la pobre respuesta al tratamiento con G-CSF durante 10 días, aun con el incremento de la dosis a 600 mg/día, en comparación con el tratamiento de corticoesteroides y globulina-γ, con lo que se obtuvo respuesta satisfactoria y disminución del proceso infeccioso.

## REFERENCIAS

1. Breier DV, Rendo P, Gonzalez J, Shilton G, et al. Massive plasmacytosis due to methimazole-induced bone marrow toxicity. *Am J Hematol* 2001;67:259-61.
2. McKenzie SB. Hepatología clínica. 2<sup>a</sup> ed. México: El Manual Moderno, 2002;pp:337.
3. Godwin JE, Braden CD. Neutropenia. eMedicine [available online: <http://www.emedicine.com/MED/topic1640.htm>] Updated august 9, 2006.
4. Ruiz-Gil W, Tokumura TC, Ruiz-Rodríguez C. Severe reactive plasmacytosis and agranulocytosis associated with methimazole. *Rev Med Hered* 2005;16(2):158.
5. Rocca NJ, Valdivia CH, Arbañil HH, Loayza UN. Agranulocitosis inducida por metimazol: a propósito de tres casos. *Rev Peru Endocr Metabol* 2002;5(1-2):79-83.
6. Hodak SP, Huang C, Clarke D, Burman HD, et al. Intravenous methimazole in the treatment of refractory hyperthyroidism. *Thyroid* 2006;16(7):691-5.
7. Beauchesne MF, Shalansky SJ. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy* 1999;19(3):299-305.
8. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy? *Thyroid* 2005;15(3):292-7.
9. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15(1):15-21.