

Vasculitis inducida por metimazol. Reporte de caso.

Drug-induced vasculitis by metimazol. A case report.

Miguel Pinto^{1,2}, Helard Manrique³

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente con enfermedad de Graves, que presentó vasculitis asociada al uso de metimazol. Mujer de 14 años, que acudió a consulta por presentar intolerancia al calor, tremor distal y palpitations. El examen físico mostró bocio difuso, y el perfil tiroideo, TSH suprimida y hormonas tiroideas elevadas. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea fueron positivos. Se inició tratamiento con metimazol y beta bloqueadores. Después de 20 días, la paciente regresó por presentar malestar general, fiebre, poliartralgia, lesiones cutáneas maculopapulares y edema de miembros inferiores. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos y los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), positivos. Se suspendió el metimazol y se inició prednisona. Después de 10 días de tratamiento, las molestias desaparecieron y la paciente recibió I ¹³¹. Las vasculitis asociadas al uso de tionamidas son poco frecuentes, no dependen de la dosis y están asociadas a la presencia de anticuerpos tipo ANCA. Clásicamente, afectan a los vasos pequeños de la piel; sin embargo, también pueden afectar los riñones y pulmones. El cuadro clínico se caracteriza por artralgias y mialgias. En algunos casos puede ocurrir insuficiencia renal de grado variable. En la mayoría de casos, el cuadro remite con la suspensión de la droga; pero, en algunos se requiere el uso de glucocorticoides o inmunosupresores. (*Rev Med Hered 2011;22:147-150*).

PALABRAS CLAVE: Tionamidas, metimazol, efectos adversos, vasculitis, ANCA.

SUMMARY

A 14-year-old woman presented with recent history of heat intolerance, hand tremor and palpitations. Physical examination showed diffuse thyroid enlargement, and thyroid profile, suppressed TSH and elevated thyroid hormones. Anti-TPO antibodies were positive. Initial treatment included methimazole and beta blockers. After twenty days, patient complained of malaise, fever, polyarthralgia, maculopapular rash, and leg swelling. ANA antibodies were negative; however, ANCA antibodies were positive. Methimazole was stopped and prednisone started. Her clinical evolution was good, and she received I ¹³¹. ANCA associated vasculitis related to thionamides are infrequent. These vasculitis affect small vessels of skin, however they can also affect kidneys and lungs. Arthralgia and myalgia are the classical symptoms. In most patients, symptoms disappear after cessation of drug. In some cases, glucocorticoid or immunosuppressive therapy are also needed. (*Rev Med Hered 2011;22:147-150*).

KEYWORDS: Thionamides, methimazole, adverse effects, vasculitis, ANCA.

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

Las drogas antitiroideas, en uso desde hace más de 50 años, continúan siendo el tratamiento de elección en los pacientes con hipertiroidismo, especialmente, en las jóvenes con enfermedad de Graves (1,2). Estas drogas se asocian con una serie de efectos adversos, la mayoría leves e infrecuentes (<5%).

Los efectos adversos más temidos son: agranulocitosis (0,35%), hepatitis aguda tóxica (0,2%) y desórdenes autoinmunes (vasculitis, lupus inducido o poliartritis) (3,4). Estos cuadros autoinmunes, son más frecuentes con el propiltiouracilo (PTU) que con el metimazol, y no son dependientes de la dosis (5,6).

En este reporte, describimos el caso de una niña con diagnóstico reciente de hipertiroidismo por enfermedad de Graves (EG), quien recibió tratamiento con metimazol, y posteriormente, presentó un cuadro de vasculitis.

Caso clínico

Niña de 14 años de edad, sin antecedente de enfermedad tiroidea, que acudió por intolerancia al calor, sudoración excesiva, tremor distal, disnea a moderados esfuerzos, palpitaciones, cefalea y aumento del sueño. Tenía antecedente de cirugía de comunicación interventricular a la edad de 5 años y la madre tenía nódulo tiroideo benigno.

El examen físico mostró PA: 130/80 mmHg, FC: 108 latidos/minuto e IMC: 22 kg/m². La piel era fina, húmeda y caliente. La glándula tiroides estaba aumentada de tamaño en forma difusa (60 g). Además, tenía tremor fino en manos e hiperreflexia simétrica.

Los análisis de laboratorio mostraron TSH 0,20 mUI/dL (VN: 0,3-5), T4 total >24 µg/dL (VN: 4,5-12), T3 total 456 ng/dL (VN: 86-190) y los anticuerpos antimicrosomales (1/2560) y antitiroglobulina (1/80), positivos.

Con el diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, se inició tratamiento con metimazol 20 mg por día y atenolol 50 mg dos veces al día.

Veinte días después de iniciado el tratamiento, presentó malestar general, cefalea, fiebre (40° C),

poliartralgia, rash maculopapular generalizado, disnea a moderados esfuerzos, palpitaciones y edema de miembros inferiores. Al examen físico, PA: 130/70 mmHg y FC: 112 latidos/minuto. La piel era caliente y húmeda, había tremor fino de las manos y sinovitis en articulaciones de manos, muñecas, codos y rodillas. El hematocrito fue 43%, hemograma 6150 leucocitos/mm³ (segmentados 65%, abastoados 0%, eosinófilos 1%, monocitos 33% y linfocitos 1%), VSG 52 mm/h, TSH 0,25mUI/L, T4 libre 4,86 ng/dL (VN: 0,8-2), T3 total >600 ng/dL, anticuerpos antimieloperoxidasa (ANCA-MPO) positivos, ANA negativo, FR látex negativo, creatinina sérica y proteinuria de 24 horas normales.

La radiografía de tórax era normal. Además, las aglutinaciones en lámina y el sedimento de orina fueron normales. No se realizó biopsia de las lesiones de la piel. Se suspendió el metimazol y se inició prednisona 50 mg por día y propranolol 40 mg tres veces al día.

Después de diez días de tratamiento, la paciente no tenía molestias y recibió 5 mCi de yodo radioactivo. Tres meses después, desarrolló hipotiroidismo (T3 total 39 ng/dL, T4 libre 0,27 ng/dL y TSH 76,6 mUI/L), que requirió terapia de reemplazo con levotiroxina a dosis de 100 µg por día. Actualmente, la paciente esta asintomática y recibe de manera regular, levotiroxina 150 µg por día.

DISCUSIÓN

Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, están predispuestos a desarrollar otras enfermedades autoinmunes; tales como: anemia perniciosa, enfermedad de Addison, enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria, miastenia gravis, hipofisitis linfocítica, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide (7).

El riesgo de presentar otra enfermedad autoinmune, es 10 veces mayor comparado con la población general (8). De esta manera, los pacientes con EG tienen más riesgo de presentar enfermedades autoinmunes inducidas por drogas (5,7).

Las tionamidas, son moléculas simples que inhiben la síntesis de las hormonas tiroideas al interferir con la yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina (1, 3). Además, podrían tener efecto inmunosupresor, al reducir las concentraciones séricas de autoanticuerpos y los niveles de interleuquinas proinflamatorias, y el número de linfocitos T activados (1,9).

Entre los efectos adversos menores de las tionamidas se ha descrito reacciones cutáneas, artralgias y molestias gastrointestinales (1-4). En algunos casos, las artralgias podrían estar relacionadas a un cuadro raro y transitorio llamado "síndrome de artritis por antitiroideos" (10). En estos casos, se pueden afectar varias articulaciones, es de tipo migratorio; y generalmente, se presenta 8 semanas después del inicio del tratamiento. Este síndrome también se puede acompañar de fiebre, erupción cutánea, adenopatía, serositis, púrpura y mialgias. El pronóstico es bueno, y el cuadro remite al retirar las tionamidas (11).

En otros casos, las tionamidas, especialmente el PTU, pueden producir manifestaciones reumatológicas como: enfermedad del suero, lupus y vasculitis de pequeños vasos (5,6).

En el caso del lupus inducido por antitiroideos, hay artralgias, mialgias, serositis, fiebre y fotosensibilidad cutánea. Los ANA están presentes en 50% de los casos (5,6), y también se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-DNA y anti-histona (7). En la mayoría de los casos, la discontinuación de la droga produce una rápida desaparición de los síntomas (5,7).

Las vasculitis inducidas por drogas, clásicamente afectan los vasos de la piel y el tejido celular subcutáneo (6); pero, también pueden afectar los riñones y pulmones (5,7). Los síntomas más frecuentes son artralgias y mialgias. En algunos casos, se puede presentar vasculitis glomerular con insuficiencia renal de grado variable (7). Frecuentemente, estos pacientes tienen anticuerpos ANCA-MPO positivo (7,12).

La incidencia anual de vasculitis con ANCA positivo, asociada al uso de antitiroideos, es menor de 1 por 1000 pacientes; sin embargo, entre 32-41% de los pacientes que reciben PTU, pueden presentar ANCA positivo, sin presentar síntomas (13,14). Por otro lado, hasta 67% de los pacientes con EG, pueden tener ANCA positivo antes de recibir drogas antitiroideas; así como ANA y anti-DNA. Este fenómeno estaría relacionado a anomalías en la regulación del sistema inmune (15).

A diferencia de las vasculitis idiopáticas, los pacientes con vasculitis por drogas tienden a desarrollar anticuerpos contra varios antígenos (mieloperoxidasa, elastasa, catepsina G y lactoferrina); sin embargo, el cuadro clínico es menos severo (6). Se ha postulado que el PTU se acumula en los neutrófilos, se une a la mieloperoxidasa e induce la síntesis de productos citotóxicos; además, podría inducir la apoptosis de los

neutrófilos al exponer nuevos antígenos en la superficie de las células (7,12). Otros mecanismos propuestos son: la interferencia de los antitiroideos con las estructuras de pirimidina del ADN, el rol del grupo tiol como hapteno en la presencia de tiroglobulina y el rol de los complejos inmunes circulantes (5).

En la mayoría de casos, los síntomas desaparecen varios días después de suspender los antitiroideos (5-7). En las formas severas, se necesitan glucocorticoides, inmunosupresores o plasmaféresis (7,16). En general, el pronóstico es mejor, comparado con las vasculitis idiopáticas (17). Existe reactividad cruzada entre el PTU y el metimazol en el desarrollo de agranulocitosis y vasculitis (14,16), por lo que el tratamiento definitivo del hipertiroidismo debe ser con yodo radioactivo o cirugía.

Correspondencia:

Miguel Pinto Valdivia
Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia
Avenida Honorio Delgado 262, Lima 31, Perú
Teléfono: 511 4370201
Fax: 511 4814177
Correo electrónico: miguelpinto72@yahoo.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-917.
2. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 355-371.
3. Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 1999; 9: 457-476.
4. Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 107-116.
5. Mathieu E, Fain O, Sitbon M, Thomas M. Systemic adverse effect of antithyroid drugs. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 66-68.
6. Wiik A. Drug-induced Vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 35-39.
7. Aloush V, Litinsky I, Caspi D, Elkayam O. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: Two distinct clinical presentations with different course and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 4-9.
8. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123: 183.e1-9.
9. Volpé R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells,

- affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 451-460.
10. Bajaj S, Bell MJ, Shumak S, Briones-Urbina R. Antithyroid arthritis syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 1235-1239.
 11. Richards AJ. Antithyroid arthritis syndrome. A case induced by carbimazole. *J Rheumatol* 1999; 26: 1851.
 12. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, Zoric S, Bukilica M. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1072-R1081.
 13. Cin MO, GURSOY A, MORRIS Y, AYDINTUG OT, KAMEL N, GULLU S. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' patients treated with propylthiouracil. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 299-302.
 14. Ahmed K, Rao S, Simha V. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis in a patient with Graves' disease: cross reaction between propylthiouracil and methimazole. *Endocr Pract* 2010; 16: 449-451.
 15. Gumà M, Salinas I, Reverter JL, et al. Frequency of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' disease patients treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2141-2146.
 16. Ozkan HA, Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T. Propylthiouracil-induced lupus-like syndrome: successful management with oral corticosteroids. *Thyroid* 2005; 15: 1203-1204.
 17. 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: 467-470.

Recibido: 05/01/11
Aceptado para publicación: 16/06/11