

Hipoplasia medular por metimazol

Methimazole-induced bone marrow hypoplasia

Melinda Martina Valdivia-Infantas,¹ María Pilar Bandrés-Sánchez,¹ Roger Verona-Rubio,² Lucia Llosa-Isenrich,³ Mercy Jhon Olivera,³ Alejandra La Torre-Matuk,³ Boris O. Verona-Mesía⁴

RESUMEN

Una paciente ingresó con sepsis y agranulocitosis inducida por metimazol; y, en la evolución presentó pancitopenia con hipoplasia medular y respondió favorablemente al tratamiento con factor estimulante de colonias, corticoides y antibióticos.

Palabras claves. Agranulocitosis, pancitopenia, hipoplasia medular, metimazol, filgrastim.

ABSTRACT

A female patient entered with sepsis and methimazole induced agranulocytosis; and, she developed pancytopenia due to bone marrow hypoplasia which responded favorably to treatment with colony stimulating factor, steroids and antibiotics.

Key words. Agranulocytosis, pancytopenia, bone marrow hypoplasia, methimazole, filgrastim.

INTRODUCCIÓN

La agranulocitosis es un efecto adverso poco frecuente del metimazol (0,2% a 0,5%). Ocurre generalmente por formación de anticuerpos contra granulocitos, monocitos y células progenitoras hematopoyéticas. Suele presentarse a partir de los dos meses de iniciado el tratamiento si es que el paciente no ha recibido previamente este fármaco. Nuestra paciente presentó la agranulocitosis a las tres semanas de iniciado el antitiroideo, sin historia de administración previa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 37 años que seis meses antes del ingreso presentó disnea, disminución de tres kilogramos. De peso corporal, taquicardia, intolerancia al calor y sudoración. Al examen se encontró una frecuencia cardíaca de 104/min, tremor distal, con retracción palpebral y un tiroides de 80 gramos y sin nódulos.

Los exámenes auxiliares mostraron: TSH, 0,0052 μ UI/mL; T4 25, μ /dL, y T3, 540 ng/dL. Se diagnosticó hipertiroidismo y se inició metimazol 30 mg/d y propranolol, 60 mg/d.

A los 21 días de iniciado el tratamiento, presentó sensación de alza térmica no cuantificada y malestar general, por lo que se automedicó con naproxeno. Tres días después se agregó odinofagia, disfonía y úlceras en la boca y encías, por lo que acudió al Servicio de Emergencia. Le hallaron: presión arterial, 110/70 mmHg; frecuencia cardíaca, 110/min; frecuencia respiratoria, 28/min; temperatura, 38,5 °C. En regular estado general, con úlceras en mucosa oral y encías y tremor lingual. Se palpó un tiroides de crecimiento difuso, de superficie lisa, bordes definidos, consistencia dura, sin soplos ni

1. Médico internista, Hospital Nacional Arzobispo Loayza

2. Médico patólogo, Hospital Nacional Arzobispo Loayza

3. Médica hematóloga, Hospital Nacional Arzobispo Loayza

4. Médico-cirujano.

Tabla 1. Hemoglobina y hemograma de la paciente con hipoplasia medular inducida por metimazol y tratada con filgrastin.

	1	2	2	7	8	9	12	14	16	19
• Hemoglobina (g/dL)	10,6	10,8	10,8			8,2		6,9		7,3
• Leucocitos (n/mm ³)	1 200	3 000	3 600	2 600	2 400	2 000	1 200	1 500	5 700	17 500
• Abastionados (%)	1	0		0	2	0	0	21	5	7
• Segmentados (%)	15	9		14	12	4	2	26	57	67
• Eosinófilos (%)	0	0		0	0	9	0	0	0	0
• Basófilos (%)	0	0		0		0	0	0	0	0
• Monocitos (%)	4	1		6	4	4	4	6	5	6
• Linfocitos (%)	80	86		80	82	92	96	66	32	22
• Plaquetas (n/mm ³)	260 000					1 600		340 000	54 000	32 000

frémitos, indolora y sin adenopatías satélites. Temblor fino de manos y disminución de la fuerza muscular a predominio proximal. Los exámenes auxiliares revelaron: hemoglobina, 10,6 g/dL; leucocitos, 1 200/mm³ (abastionados, 1%; segmentados, 15%; monocitos, 4%, y linfocitos, 80%); plaquetas, 260 000/mm³. Glucosa, 124 mg/dL; creatinina, 0,31 mg/dL; vitamina B₁₂, 638,1; Na, 146 mEq/L; K, 4,6 mEq/L; Cl, 111 mEq/L; HCO₃, 18,6 mEq/L; lactato, 7,8 mEq/L; pO₂, 103,5 mmHg; pCO₂, 28,8 mmHg; Sat O₂, 98,2%. Hemocultivo negativo, urocultivo negativo, cultivo de secreción faríngea: estafilococo coagulasa positivo.

Se hizo el diagnóstico de agranulocitosis por metimazol, sepsis e infección de etiología a determinar. Se suspendió el metimazol y se inició tratamiento con ceftazidima, 2 g, EV, cada 8 h; amikacina, 750 mg, cada 24 h; filgrastim, 300 mg, SC, cada 24 h, y propranolol, 40 mg, cada 8 h.

La paciente continuó febril y en mal estado general. La neutropenia persistió en los días siguientes (Tabla 1). Se realizó aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, con los siguientes resultados: celularidad disminuida (40%). Relación mieloides/eritroides: ¿? Serie eritroide: disminución marcada, maduración normoblástica. Serie mieloides: casi ausente, solo algunos precursores tempranos con cambios tóxicos. Serie megacariocítica: ausente. Linfocitos normales. Células plasmáticas incrementadas, constituían 50% de la celularidad, de aspecto reactivo. Se observó basófilos tisulares. Conclusión: médula ósea hipoplásica, con cambios tóxicos en la seriemieloide.

Biopsia de hueso: celularidad, 40%; hipoplasia moderada de series roja y megacariocítica; hipoplasia severa seriemieloide (Figura 1).

En el duodécimo segundo día de hospitalización tenía hemoglobina de 8,2 g/dL, leucocitos 2 000/mm³, neutrófilos 80/mm³ y plaquetas 1 600/mm³. Se incrementó la dosis de filgrastim a 450 ug SC c/24 h y se cambió los antibióticos a vancomicina, 1 g, EV, cada 12 h; imipenem, 1 g, EV, cada 6 h, y anfotericina B, 100 mg; además, se agregó litio, 300 mg, cada 6 h, VO, y dexametasona, 40 mg, EV.

En este día 12, la paciente presentó debilidad muscular e hipopotasemia severa (2 mEq/L). La hipopotasemia persistió hasta el día 15, con valores de potasio sérico entre 2 mEq/L y 3,3 mEq/L, que respondió a la administración parenteral de potasio.

Al décimo octavo día de hospitalización, y a los cinco días del cambio terapéutico mencionado, desapareció la fiebre, lo que coincidió con el incremento de leucocitos (neutrófilos 3 249/mm³).

La paciente mejoró progresivamente. Recibió yodo radiactivo. Fue seguida por un año, periodo en el que la evaluación hematológica fue normal.

DISCUSIÓN

Durante la evolución apareció pancitopenia por insuficiencia de la médula ósea. La hipoplasia medular por anti-tiroideos es rara, solo hay 32 casos publicados y no se conoce el mecanismo pero se postula que ocurre una reacción humoral autoinmune contra las células madre en la médula ósea. La plasmocitosis observada sería una respuesta inmune exagerada secundaria a la elevación de interleucina-6.

El conteo de leucocitos subió a los 18 días de suspendido el metimazol y de iniciado el filgrastim, tiempo más



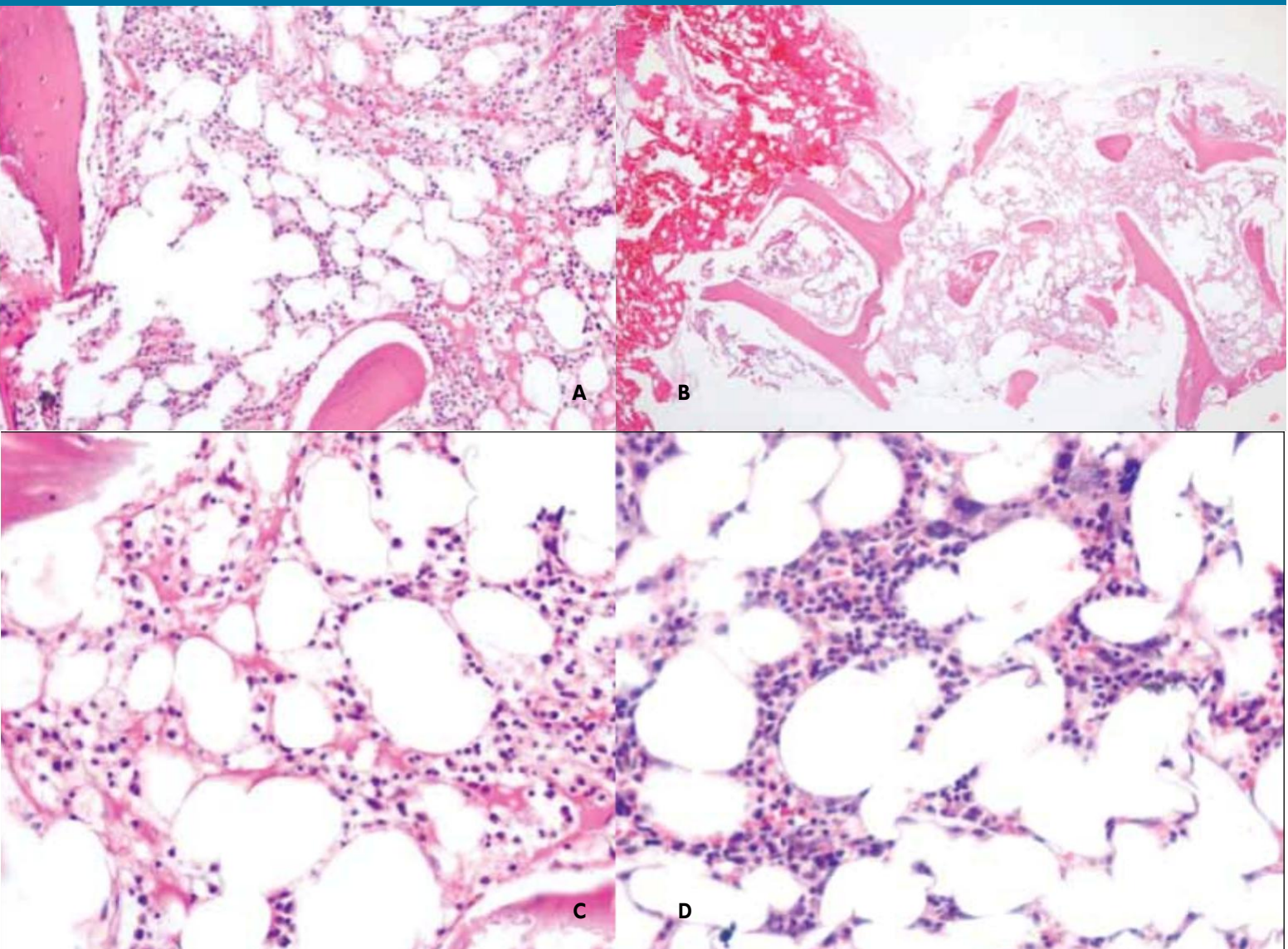
prolongado que el reportado por Andrés que fue de $6,8 \pm 4$ días. Otros describen que la recuperación de la agranulocitosis es a los 6,2 días de suspendido el metimazol y de tres días cuando se usa factor estimulante de colonias.

Nuestra paciente presentó un tiempo largo de recuperación debido, probablemente, a que continuó tomando el metimazol antes del ingreso al hospital, a pesar de los signos y síntomas compatibles con agranulocitosis y por el cuadro de sepsis que presentó.

Castañón reportó el caso de una paciente que no elevó la cuenta leucocitos a pesar de siete días de tratamiento con factor estimulante de colonias, y planteó que la demora se debería a la sepsis sobreagregada.

También se describe que en pacientes con hipoplasia medular el factor estimulante de colonias tiene poco efecto y que el cuadro mejora cuando se agrega corticoides. En esta paciente hubo mejoría al sexto día de iniciado el corticoide.

Figura 1. A. Disminución considerable de las tres series hematopoyéticas (HE, 4X). B. Disminución considerable de las tres series hematopoyéticas (HE, 10X). C. Predominio de componente adiposo con disminución considerable de los elementos formes y ausencia de megacariocitos (HE, 40X). D. Disminución considerable de la población celular con disminución de las tres series hematopoyéticas, presencia de escasos megacariocitos. (HE, 40X).



En pacientes con hipertiroidismo severo, como en el caso presentado, está contraindicado el uso de tiamidas y, cuando aún no se puede administrar el yodo radioactivo, se recomienda además de los beta-bloqueadores, el uso de carbonato de litio. El litio inhibe la liberación de tiroxina, disminuye la captación de yodo, altera la iodación de la tiroglobulina e impide la deiodación periférica de T4. Así, suele alcanzarse el eutiroidismo a las dos semanas de iniciado el tratamiento.

Durante la hospitalización la paciente cursó con debilidad muscular debido a hipopotasemia severa que podría explicarse por el uso de varios fármacos como anfotericina B y corticoides. Pero, el inicio de la hipopotasemia coincidió con el inicio de la infusión de anfotericina B. La hipopotasemia es también un efecto adverso descrito con el uso de propranolol. No se puede descartar que haya ocurrido la parálisis hipopotásica descrita en pacientes con hipertiroidismo. La hormona tiroidea actuaría a nivel de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, para permitir que el potasio pase al espacio intracelular y provoque hipopotasemia. Además, habría una gran sensibilidad de esta bomba a la estimulación adrenérgica. La incidencia de esta entidad es de 0,1% a 0,2% en hipertiroides caucásicos y de 1,9% a 8,8% en hipertiroides asiáticos. El tratamiento consiste en el reemplazo de potasio, con monitoreo estricto debido al riesgo de hiperpotasemia de rebote, y de beta bloqueadores no selectivos.

En conclusión, la paciente que presentamos con agranulocitosis severa por uso de antitiroideos es un caso interesante por la infrecuente presentación de hipoplasia medular e hipopotasemia severa que tuvieron resolución favorable y permanente. Cabe resaltar la importancia de educar a los pacientes que reciben antitiroideos en reconocer los síntomas de agranulocitosis, para que no suceda, como en este caso, que la paciente con fiebre y odinofagia continuó tomando metimazol.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: the usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med.* 1990;150:621-4.
2. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):26-29.
3. García A, Pérez MC, Botana M, et al. Agranulocitosis por antitiroideos: a propósito de cuatro casos. *Farm Hosp.* 1998;22(4):213-215.
4. Thomas D, Moisisis A, Tsiakalos A, et al. Antithyroid drug-induced aplastic anemia. *Thyroid.* 2008;18(10):1043-1048.
5. Breier DV, Rendo P, Gonzalez J, et al. Massive plasmocytosis due to methimazole-induced bone marrow toxicity. *Am J Hematol.* 2001;67:259-261.
6. Ruiz G, Tokumura T, Ruiz R. Plasmocitosis reactiva severa y agranulocitosis debido a metimazol. *Rev Med Hered.* 2005;16:157-161.
7. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid drug-induced agranulocytosis. *QJM.* 2001;94(8):423-428.
8. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid.* 2004;14(6):459-462.
9. Magner JA, Snyder DK. Methimazole-induced agranulocytosis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Thyroid.* 1994;4(3):295-296.
10. Castañón GJA, Miranda ER, Deseano EJJ, et al. Algunas observaciones sobre un caso clínico de agranulocitosis por metimazol. *Med Int Méx.* 1998;14(1):42-45.
11. Yamamoto A, Katayama Y, Tomiyama K, et al. Case history: methimazole-induced aplastic anemia caused by hypocellular bone marrow with plasmocytosis. *Thyroid.* 2004;14(3):231-235.
12. Atmaca A, Dogan S, Dagdelen S, et al. Symptomatic treatment of graves hyperthyroidism with lithium in states of thionamide adverse reactions. A retrospective analysis. *The Endocrinologist.* 2004;14(6):317-320.
13. Lazarus JH, Richards AR, Addison GM et al. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet.* 1974;2:1160-1163.
14. Yuh-Feng Lin, Chia-Chao Wu, Dee Pei, et al. Diagnosing thyrotoxic periodic paralysis in the ED. *Am J Emerg Med.* 2003;21:339-342.
15. Diedrich DA, Wedel DJ. Thyrotoxic periodic paralysis and anesthesia: report of a case and literature review. *J Clinical Anesth.* 2006;18:286-292.
16. Barnabé, Cheryl. Teaching case report: acute generalized weakness due to thyrotoxic periodic paralysis. *CMAJ.* 2005;172(4):471-472.
17. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States: Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine.* 1992;71:109-120.
18. Kuo-Cheng Yu, Juei-Jainn-Shiun et al. Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Emerg Med.* 2004;22:544-547.
19. Shih-Hua Lin, Yuh-Feng Lin. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(3):620-623.

Correspondencia a: Dra. Melinda Valdivia-Infantas.
melindamartina@yahoo.com

Fecha de recepción: 30 de agosto de 2012.

Fecha de aceptación: 15 de setiembre de 2012.

Interna 2012; vol 25 (4) 199