RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Caso Clínico

Vasculitis con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) positivo, secundaria a propiltiouracilo en paciente con hipertiroidismo

ZALDIVAR GJ[1], ZAMORA K.M[1]*, ZCOA AE[2]

[1]Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Tegucigalpa M.D.C., República de Honduras.
[2]Instituto Nacional del Diabético (INADI), Hospital Centro Urológico Hondureño (CUH), asesor ASOCEM UNAH. Tegucigalpa M.D.C., República de Honduras.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 1 de julio de 2021
Revisión: 15 de septiembre de 2021
Aceptado el 18 de septiembre de 2021

Palabras clave:
Vasculitis secundaria
propiltiouracilo

RESUMEN

La vasculitis secundaria a medicamentos es una afectación grave y poco común. El propiltiouracilo es uno de los medicamentos que más se ha asociado a esta reacción adversa, relacionado con la presencia de ANCA. Se ha planteado la hipótesis de que puede reaccionar con la mieloperoxidasa para formar intermediarios reactivos que promueven la inflamación autoinmune. Presentamos el caso de una paciente femenina de 41 años de edad con antecedente de hipertiroidismo de 3 años de evolución la cual desarrolló vasculitis ANCA positivo secundaria al uso de propiltiouracilo, presentando lesiones cutáneas extensas que confluyeron hasta llegar a la necrosis. Los estudios laboratoriales descartaron infecciones a nivel de la piel sin presencia de leucositosis, además se descartaron alteraciones metabólicas con estudios normales. La biopsia reveló vasculitis leucocitoclástica. Fue manejada con esteroides sistémicos, y se necesitó realizar escarectomía con posterior colocación de injertos para su manejo. Se le dio tratamiento definitivo con tiroidectomía.

Keywords:
Secondary vasculitis
propiltiouracilo

ABSTRACT

Pharmacological Vasculitis is a serious and uncommon affection. Propylthiouracil is one of the drugs that has been most associated with this adverse reaction, related to the presence of ANCA. It has been hypothesized that it reacts with Myeloperoxidase to form intermediate reactives, promoting autoimmune inflammation. We report a case of a 41-year-old woman with a 3-year history of hyperthyroidism, who developed ANCA-positive vasculitis associated to the use of propylthiouracil presenting extensive skin lesions that converged to necrosis. Laboratory studies discarded a different skin condition and pathological studies revealed leukocytoclastic vasculitis. It was managed with systemic steroids and a Scar removal, which was complemented with graft placement. The definitive treatment was a thyroidectomy.

*Autor para correspondencia: melizamora9715@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La vasculitis es un proceso clínico-patológico caracterizado por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos, que conlleva su oclusión y produce isquemia tisular, que puede ser primaria o secundaria y que puede presentarse como sistémica o aislada en un órgano[1,2,3]. Los factores etiológicos de las vasculitis son diversos e incluyen agentes infecciosos (15-20%), enfermedades inflamatorias (15-20%), medicamentos (10-15%) y neoplasias (5%), permaneciendo sin diagnóstico etiológico entre un 45 y un 55% de los casos[2]. La vasculitis leucocitoclástica también conocida como angitis leucocitoclástica, vasculitis por hipersensibilidad y venulitis cutánea necrotizante se refiere a un hallazgo histopatológico de inflamación neutrofílica de las vénulas poscapilares. Diversas entidades clínicas pueden conducir a vasculitis leucocitoclástica en la piel, aunque se han realizado pocos estudios para determinar su incidencia.

Es un padecimiento no muy común con incidencia anual variable de 30 casos por millón a 45 por millón. Su frecuencia es equivalente entre sexos y el límite de edad es muy amplio, desde 5 a 93 años con media de 48.5 años[4,5]. Hasta un 10%-24% de las vasculitis leucocitoclásticas pueden ser inducidas por fármacos. Los antibióticos especialmente la amoxicilina, los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los más frecuentemente implicados. Pero estas vasculitis se han descrito con el uso de otros muchos medicamentos[6].

Los antitiroideos de síntesis se utilizan desde hace más de 60 años en el tratamiento del hipertiroidismo, son fármacos derivados de la tiourea (tionamidas) y se disponen de tres, el propiltiouracilo, el carbimazol y su metabolito activo, el metimazol[7]. Las tres principales reacciones adversas de los fármacos antitiroideos son, en primer lugar, la agranulocitosis, seguido de hepatotoxicidad, y vasculitis como tercera reacción tóxica importante observada con este tratamiento, más comúnmente encontrado en conexión con propiltiouracilo que con metimazol[8]. Esta reacción puede afectar la piel, los pulmones, los riñones, los músculos y los oídos. La distribución por sexos es difícil de determinar ya que el hipertiroidismo es más común en mujeres (mayor número de mujeres que reciben este medicamento); por tanto, se ha demostrado más vasculitis inducida por fármacos en esta población[9]. Se ha reportado la presencia de anticuerpos citoplásmicos antineutrofilos (ANCA, Antineutrophilic Cytoplasmic Antibodies) en aproximadamente 50% de los pacientes que reciben propiltiouracilo, y raras veces con metimazol[10]. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares antimieloperoxidasa, esta última corresponde a uno de los tres tipos de imágenes para la detección de ANCA cuando se utiliza inmunofluorescencia indirecta, este patrón se asocia formas de vasculitis sistémicas idiopáticas, glomeruloneftitis, entre otras[11].

Se ha planteado la hipótesis de que los fármacos antitiroideos, especialmente el propiltiouracilo, pueden reaccionar con la mieloperoxidasa para formar intermediarios reactivos que promueven la inflamación autoinmune[8]. La vasculitis que surge con reacciones medicamentosas por lo común lo hace en la forma de púrpura palpable que puede ser generalizada o circunscrita a extremidades pélvicas u otras áreas declive; sin embargo, también pueden aparecer lesiones urticariformes, úlceras y ampollas hemorrágicas[1]. Se presenta caso de paciente femenina con antecedente de hipertiroidismo tratada con propiltiouracilo la cual desarrolló lesiones vasculíticas en piel.

PRESENTACIÓN DE CASO CLINICO

Paciente femenina de 41 años de edad con antecedente de hipertiroidismo de 3 años de evolución tratada con propiltiouracilo 100 mg cada 12 horas, la cual se presentó a la emergencia con cuadro clínico de 3 meses de evolución caracterizado por aparición insidiosa de múltiples lesiones purpúricas de aproximadamente 1-2 centímetros en zona glútea y brazos, acompañada de prurito, sin dolor, sin cambios inflamatorios, las cuales fueron creciendo y confluyendo durante dicho tiempo hasta lesiones necróticas extensas, dolorosas con posterior inicio en muslos y piernas.

Al examen físico, en buen estado general, lúcida consciente y orientada, con signos vitales: PA: 130/80 mmHg, FC y pulso: 108 lpm, FR: 16 rpm, T°: 37.1°C. Al examen segmentario destacaba leve palidez en mucosas y lesiones necróticas extensas en brazos, muslos, zona glútea y piernas, además de lesiones purpúricas en mismas zonas de 1 a 2 centímetros (Figura 1 y 2), el resto del examen físico no contribuyente.

Figura 1. Lesiones necróticas extensas en brazos, muslos, zona glútea y piernas, además de lesiones purpúricas en mismas zonas de 1 a 2 centímetros.

Figura 2. Lesiones posteriores a escarotomía.

Considerando que podría tratarse de una vasculitis se estudió a la paciente para descartar complicaciones orgánicas diferentes a la piel. Los exámenes de laboratorio a su ingreso hospitalario reportaron una biometría hemática con Hb: 11.5 g/dl, Hto: 34%, VCM: 68.1 fL, HCM: 23 pg, PLT: 194 10e3/µL, WBC: 3.75 10e3/µL, %Neu: 61%, %Linf: 23.9%. Química sanguínea que reportó Glucemia: 119 mg/dL, BUN: 20 mg/dL, Creatinina: 0.68 mg/dL, Sodio: 136 mmol/L, Potasio: 3.7 mmol/L, Calcio: 8.5 mg/dl, TGO: 27 U/L, TGP: 26 U/L, VES: 28 mm/horas, PCR: 6 mg/L. Examen general de orina que no mostró alteraciones. Se le realizó biopsia de una de las lesiones la cual reportó vasculitis leucocitoclástica no trombótica de vasos de mediano a pequeño calibre. Se le realizó perfil autoinmune, con ANA por inmunofluorescencia negativo, con ANCA positivo (MPO: 2.44 IU/ml PR3: 1.338 IU/ml). C3 y C4 dentro de parámetros normales según valores de referencia. Hemocultivo de ambos brazos y urocultivo negativos. USG de tiroides reportó glándula de tamaño normal, con parénquima homogéneo, sin lesiones nodulares ni quísticas. Valores de pruebas tiroideas TSH: 0.327 µIU/L, T4 libre: 1.55 ng/dl. Con rayos X de tórax que no mostró ninguna anormalidad.

El manejo inicial a su ingreso fue la suspensión del propiltiouracilo, se inició metimazol y dosis de metilprednisolona 1 gramo IV cada día por 3 días con posterior inicio de prednisona 75 mg VO cada día con descenso hasta la omisión. También se dio tratamiento analgésico con tramadol según necesidad de la paciente. Días después de su ingreso se omitió el metimazol por temor a reacción cruzada y se inició tratamiento soporte con colestiramina 4 g VO cada 12 horas y L-carnitina 1g VO cada 8 horas. Durante su hospitalización, las lesiones en piel comenzaron a presentar fetidez y secreción purulenta en zonas periféricas a la necrosis, por lo cual se inició cobertura antibiótica con Oxacilina 2 gramos IV cada 4 horas, metronidazol 500 mg IV c/8hrs y se decidió presentar al servicio de cirugía para realización de escarectomía, la cual no tuvo complicaciones. Cumplió cobertura antibiótica por 14 días.

Dentro de su hospitalización, después de que la paciente se estabilizó metabólicamente y como tratamiento definitivo, se consideró terapia ablativa con yodo radioactivo o tiroidectomía total. La primera opción no fue viable por falta de recursos por parte de la paciente, por lo cual se programó y realizó tiroidectomía total con previo tratamiento vía oral con lugol, sin complicaciones, con posterior inicio de 100 mcg de levotiroxina en ayunas. Más adelante, después de la escarectomía y con el proceso infeccioso local resuelto, se decidió presentar al servicio de cirugía plástica para colocación de injertos de piel, los cuales se colocaron y evolucionaron satisfactoriamente. La paciente después de su egreso hospitalario no presentó nuevas lesiones cutáneas, sus injertos evolucionaron satisfactoriamente y está siendo manejada en una unidad de salud para su hipotiroidismo secundario a tiroidectomía.

Figura 3. Lesiones posteriores a intervención por cirugía plástica para aplicar injertos de piel adheridos con grapas.

DISCUSIÓN

Los fármacos antitiroideos se asocian con una variedad de efectos secundarios menores, así como con complicaciones potencialmente mortales o incluso letales. Los efectos secundarios del metimazol están relacionados con la dosis, mientras que los del propiltiouracilo están menos claramente relacionados con la dosis[8]. La incidencia general de efectos secundarios importantes del propiltiouracilo varía de 1 a 5%. Las complicaciones raras pero graves incluyen agranulocitosis, hepatotoxicidad e hipersensibilidad inducida por fármacos[12]. El desarrollo de vasculitis positiva para ANCA es una complicación grave, pero menos reconocida, de estos medicamentos, especialmente del PTU. Este efecto adverso puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la terapia, incluso cuando el paciente está tomando una pequeña dosis[13]. Las vasculitis ANCA positivo secundarias a drogas antitiroideas fueron descritas inicialmente en 1992, principalmente asociadas a ANCA-MPO y corresponden a una complicación poco frecuente de estos medicamentos, describiéndose pocos casos en la literatura[14,15]. 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[14,16]. Los síntomas de presentación son variables y pueden incluir afectación renal (67%), artralgia (48%), fiebre (37%), afectación cutánea (30%), afectación del tracto respiratorio (27%), mialgia (22%), escleritis (15%) y otras manifestaciones (18%). La mayoría de los casos han ocurrido en aquellos

pacientes que recibieron terapia a largo plazo (> 18 meses) con medicamentos antitiroideos, o con un comienzo reciente[17]. En el caso de esta paciente, solo se demostró afectación cutánea, descartándose compromiso de otros órganos y sin la presencia de más síntomas diferentes a la púrpura que progresó a lesiones necróticas, lo que llamó la atención por la gravedad de las mismas.

Como ya se ha evidenciado en la literatura, el inicio de la vasculitis puede surgir en cualquier momento, en promedio más de 18 meses, en este caso se presentó 3 años del inicio del tratamiento. La reacción cruzada entre el propiltiouracilo y el metimazol puede llegar hasta el 50 por ciento[8]. En esta paciente a su ingreso se omitió el propiltiouracilo y se inició metimazol los primeros días de su estancia hospitalaria para luego suspenderse por el riesgo alto de reacción cruzada y se le buscó una solución definitiva con tiroidectomía.

El diagnóstico de vasculitis por PTU se apoya en la presencia de un ANCA MPO positivo, lo que confiere un alto porcentaje de especificidad (99%)[13]. En este caso se presentó positivo tanto ANCA MPO como ANCA PR3, lo cual llama la atención, ya que ambos anticuerpos constituyen los dos tipos más comunes de ANCA[18]. En un estudio retrospectivo de 92 pacientes con vasculitis ANCA positivo de diferentes presentaciones realizado por Noh y colaboradores, para los pacientes en su conjunto, la edad promedio al inicio de la reacción adversa fue de 46 años (rango, 10-81 años) y la proporción de hombres a mujeres fue de 20:72[15]. Esta paciente se une a estas características.

El tratamiento para la vasculitis positiva para ANCA asociada a PTU incluye el cese de la terapia con PTU y la administración de corticosteroides y / o inmunosupresores, según la gravedad de la enfermedad[8,19]. Hasta la fecha, no existen directrices sobre el tratamiento de la vasculitis asociada a la PTU[19]. En este caso, se inició tratamiento con esteroides y la supresión inmediata del propiltiouracilo. En algunos informes de casos, la afectación de órganos también podría resolverse en pacientes solo después de la interrupción de la PTU. Sin embargo, en otro informe de caso, la vasculitis empeoró en los siguientes 5 meses después del cese de la PTU[20]. Esta paciente no presentó nuevas lesiones a corto ni a largo plazo después de la supresión del propiltiouracilo, pero la afectación en piel era tan marcada que llegó hasta necrosis, por lo que se le tuvo que realizar escarectomías como parte de su manejo, con posterior colocación de injertos en piel, por lo que el cese o la regresión de su sintomatología no se evidenció.

CONCLUSIONES

La principal enseñanza en este caso es recodar la estricta vigilancia que se debe mantener cuando utilizamos anti tiroideos de síntesis, haciendo énfasis en la importancia en considerar otra línea de tratamiento como el Iodo o el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes con más de 12 a 18 meses con tratamiento médico sin mejoría. Además de la vasculitis existen otras complicaciones o efectos adversos secundarios al uso prolongado de tionamidas, entre estos se ha mencionado: la agranulocitosis, la elevación de transaminasas hepáticas, lesiones cutáneas, entre otros; mientras que ante el fallo a los antitiroideos de síntesis hoy en día se dispone de terapias seguras y eficaces como el iodo radioactivo o la cirugía cuando cumple los criterios.

CONFLICTO DE INTERESES:

El grupo de autores de este caso clínico declara que no existe conflicto de interés de ningún tipo que influencie el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. **Langford CA, Fauci AS.** Síndromes vasculíticos. Harrison Principios de Medicina Interna. Barnes PJ. Longo DL, Fauci AS, et al. ed. McGraw-Hill. México; p. 2574-89. 2018.
2. **Chanussot C, Vega ME, Flores-Suárez L, Ríos C, Cabiedes J, Reyes E, et al.** Etiología de las vasculitis cutáneas: utilidad de una aproximación sistémica. Gac Med Mex. 2018; 154:62-7.
3. **Gota CE, Calabrese LH.** Diagnosis and treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Intern J Clin Rheumatol. 2013; 8:49-60.
4. **Arora A, Wetter DA, González TM, Davis MDP, Lohse CM.** Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc. 2014; 89:1515-24.
5. **Hernández A, Panigua MU, Cortés C,Rodríguez AR.** Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis porhipersensibilidad). Med Int Méx. 2019; 35:251-67.
6. **Casano VJ, Fernández-Carballido C, Ibero-Díaz I.** Vasculitis Leucocitoclásticas. Enfermedades Reumáticas: Actualización. Belmonte MA, Castellano JA, Román J, Rosas JC. Ibáñez y Plaza Asociados S.L. Valencia, España: 2013. 367-81.
7. **Casallo S, Valeroz AM, Sánchez MF, de Salces ML, González JJ, Barranco MJ.** Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30:268-70.
8. **Cooper DS.** Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005; 352:905-17.
9. **ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ.** Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. Ann Pharmacother. 2002; 36:130-47.
10. **Brent GA, Koenig RJ.** Tiroides y fármacos antitiroideos.Goodman &Gilman las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Brunton LL, Hilal R, Knollmann. McGraw-Hill; México 2019. 787-801.
11. **R J Falk et al. Jennette JC.** Anti- neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic 3 necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med. 1988; 318:651-

1657.

12. **Harper L, Cockwell P, Savage CO.** Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13:455-8.
13. **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; 16:449-51.
14. **Hidalgo VS, Silva AP, Undurraga SF, Soto IN, Marinovic MA.** Vasculitis ANCA-positivo en pacientes hipertiroideos usuarios de propiltiouracilo. Rev Méd de Chile. 2006; 134:475-80.
15. **Noh JY, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, et al.** Clinical Characteristics of Myeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Caused by Antithyroid Drugs. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2806-11.
16. **Pinto M, Manrique H.** Vasculitis inducida por metimazol: Reporte de caso. Rev Med Hered. 2011; 22:147-50.
17. **Gunton JE, Stiel J, Clifton P, Wilmshurst E, McElduff A.** Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. Eur J Endocrinol. 2000; 142:587.
18. **Flores LF.** Utilidad de los Anticuerpos Anticitoplasma de neutrófilo en Reumatología. Reumatol Clin. 2012; 8:351-7.
19. **Chen YX, Yu HJ, Ni LY.** Propylthiouracil-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis: retrospective study of 19 cases. J Rheumatol. 2007; 34:2451-6.
20. **Gao Y, Chen M, Ye H, Yu F, Guo X, Zhao M.** Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford). 12008; 47:1515-20.