

Vasculitis ANCA-positivo en pacientes hipertiroideos usuarios de propiltiouracilo

Soledad Hidalgo V¹, Paulina Silva A¹, Fernanda Undurraga S¹, Néstor Soto I¹, María Angélica Marinovic M².

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis associated to the use of propylthiouracil. Report of four cases

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis is an uncommon complication of the use of propylthiouracil. When it occurs, it affects multiple organs as any systemic vasculitis. We report three females and one male, aged 30, 40, 43 and 41 years respectively, that after a lapse of 12 to 28 months of propylthiouracil use, presented clinical signs of vasculitis. All had high titers of ANCA against myeloperoxidase. In three patients, a skin biopsy confirmed the diagnosis. The condition subsided when propylthiouracil was discontinued, but one female patient required the use of prednisone (Rev Méd Chile 2006; 134: 475-80).

(Key words: *Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Propylthiouracil; Vasculitis)*

Recibido el 26 de junio, 2005. Aceptado el 20 de septiembre, 2005.

¹Departamentos de Endocrinología e ²Inmunología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago de Chile.

El propiltiouracilo (PTU) es uno de los medicamentos de elección en la terapia del hipertiroidismo. Las reacciones adversas a esta droga suelen dividirse en mayores y menores. Dentro de las primeras están: agranulocitosis, hepatitis, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome *lupus like* y vasculitis, mientras que leucopenia, fiebre, eritema cutáneo y artralgias son consideradas complicaciones menores.

Las vasculitis se caracterizan por inflamación de los vasos sanguíneos, a la que se puede asociar necrosis de la pared vascular. La inflamación determina síntomas generales como fiebre y compromiso del estado general, mientras que el compromiso vascular de diversos sistemas, como la presencia de síntomas neurológicos, dolor abdominal y compromiso renal, son consecuencia de isquemia e infarto por oclusión de vasos.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) representan un marcador específico de varias formas de vasculitis sistémicas. Los ANCA de patrón citoplasmático (cANCA) han sido descritos en pacientes con granulomatosis de Wegener,

Correspondencia a: Dra. María Soledad Hidalgo Valle. Camino Las Ermitas 4379, Lo Barnechea. Fono: 2459714. E-mail: soledad@manquehue.net

mientras que los ANCA de patrón perinuclear (pANCA) son menos específicos, siendo positivos en poliarteritis nodosa (PAN) y vasculitis por drogas, entre otras¹. Sin embargo, hasta 5% de la población sana puede tener ANCA positivo a título bajo².

Los cANCA están dirigidos contra la proteinasa 3 (ANCA-PR3) y los pANCA se dirigen contra varios antígenos, siendo el más importante la mieloperoxidasa (ANCA-MPO)³.

Las vasculitis ANCA positivas secundarias a drogas antitiroideas fueron descritas inicialmente en 1992⁴, principalmente asociadas a ANCA-MPO y corresponden a una complicación poco frecuente de estos medicamentos⁵⁻⁹, describiéndose pocos casos en la literatura. Ocurren más a menudo en pacientes que reciben tratamiento por más de 18 meses y en niños¹⁰. La patología tiroidea más frecuentemente asociada es la enfermedad de Graves, pero también se ha descrito en bocio nodular tóxico⁵.

Afecta principalmente a arteriolas, capilares y vénulas poscapilares.

Las manifestaciones clínicas son variables, incluyendo compromiso renal (67%), artralgia (48%), fiebre (37%), piel (30%), tracto respiratorio (27%), mialgia (22%), escleritis (15%) y otras manifestaciones (18%)¹⁴, siendo el compromiso cutáneo la presentación clínica más frecuente y, dentro de éste, la vasculitis leucocitoclástica la lesión más común¹¹⁻¹³.

La patogenia no es clara. Se ha demostrado la presencia de PTU dentro de acúmulos de neutrófilos¹⁵ y unido a mieloperoxidasa^{16,17}. La unión altera la configuración de la mieloperoxidasa y puede promover la formación de autoanticuerpos en personas susceptibles.

En nuestro Servicio de Endocrinología se han detectado algunos casos de vasculitis ANCA positiva, secundarias al uso de PTU. Analizaremos las características clínicas y de laboratorio de 4 de ellos, los que compararemos entre sí y entre los descritos en la literatura.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente varón de 41 años, con antecedente de hipertiroidismo tratado por 32 meses con 450 mg diarios de propiltiouracilo en forma irregular.

Fue hospitalizado por cuadro de 6 meses de compromiso del estado general, baja de peso de 8 kg, sensación febril, disnea progresiva y palidez, sin evidencias de sangrado externo. Al examen general estaba pálido, taquicárdico, con pulso irregular, escleras ictéricas y con lesiones eritematosas difusas redondeadas de 0,5 cm de diámetro en hemiabdomen inferior y antebrazos.

Al examen físico segmentario destacaban: bocio difuso, yugulares ingurgitadas, ritmo irregular en 2 tiempos con latido hiperdinámico, soplo sistólico III/VI en foco mitral, hepatomegalia y edema de extremidades inferiores.

Dentro de los exámenes de laboratorio destacaban: anemia ferropriva (Hto de 16,7% y Hb de 5,0). TSH= 0,00 uUI/ml (0,3-5,0), T3= 347 ng/dl (86-187), T4= 13,2 ug/dl (4,5-12,5), VHS: 30 mm/hr, hiperbilirrubinemia de 5,4 mg/dl de predominio directo con transaminasas normales. Sedimento de orina: proteinuria⁺, hematuria⁺⁺⁺, con función renal normal.

El electrocardiograma mostró una fibrilación auricular. Se ingresó con diagnóstico de probable vasculitis secundaria al uso de propiltiouracilo, fibrilación auricular e hipertensión pulmonar secundarias al hipertiroidismo.

El estudio para ANCA mostró: ANCA- MPO: 33,0 (vn: <9 UI/ml).

La biopsia de piel se informó como vasculitis linfocitaria de pequeños vasos capilares y venulares superficiales dérmicos, no necrotizante, no leucocitoclástica en fase inicial.

El ecocardiograma mostró una hipertensión pulmonar moderada.

Se suspende el PTU y se realiza tratamiento acortado con amiodarona 200 mg cada 6 h, betametasona 0,6 mg cada 6 h y propranolol 40 mg cada 6 h por 5 días, con lo que revierten la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca, disminuyen los síntomas hipertiroides y las lesiones de la piel desaparecen paulatinamente. La anemia fue tratada con transfusiones sanguíneas.

Se dio de alta y se efectuó terapia con radioyodo.

Actualmente el paciente se encuentra eutiroides, sin signos de insuficiencia cardíaca, sin lesiones en piel y con hematocrito normal (39%). El ecocardiograma de control es normal.

Caso 2. Paciente mujer de 30 años con antecedente de hipertiroidismo en tratamiento con propiltiouracilo

lo 400 mg al día durante 2 años. Presentaba cuadro de 9 meses de compromiso del estado general, exoftalmo bilateral, aumento de volumen tiroideo, falta de fuerza muscular proximal, poliartralgias, fiebre y palidez; asociados a lesiones eritematosas, algunas ulceradas y equimóticas en manos, brazos, dorso y extremidades inferiores. Fue hospitalizada.

Recibió prednisona 7,5 mg al día, refiriendo disminución de su sintomatología. Fue dada de alta y reingresó por agravación de las lesiones cutáneas, sospechándose en esta oportunidad una vasculitis secundaria al uso de PTU.

Dentro de los exámenes destacaban: TSH <0,05, Hto: 30%, Hb: 9,9 g/dl, VHS: 69 mm/hr, complemento normal y FR negativo. Sedimento de orina, función renal y hepática normales.

ANCA-MPO: 52 (vn <9 UI/ml).

La biopsia cutánea evidenció la presencia de vasculitis leucocitoclástica.

Se suspendió el PTU, evolucionando afebril y con regresión de las lesiones cutáneas. Recibió radioyodo y se prolongó la prednisona en dosis

decrecientes hasta suspenderla. Actualmente asintomática.

Caso 3. Paciente mujer de 50 años, con antecedente de hipertiroidismo en tratamiento con propiltiouracilo 300 mg al día y propranolol.

A los 12 meses de tratamiento aparecieron nódulos subcutáneos en piel.

Dentro de los exámenes solicitados destacaba: TSH: 22, VHS: 65 mm/hr, sedimento de orina normal, creatinina: 0,8 mg/dl y ANCA-MPO: 40 UI/ml (<9 UI/ml).

Se suspendió el propiltiouracilo, regresando las lesiones en piel, recibiendo posteriormente radioyodo.

Caso 4. Paciente mujer de 43 años, con antecedente de enfermedad de Basedow Graves, en tratamiento con PTU 150 mg al día. A los 28 meses de tratamiento aparecieron lesiones cutáneas eritemato violáceas, algunas ulceradas, en extremidades inferiores.

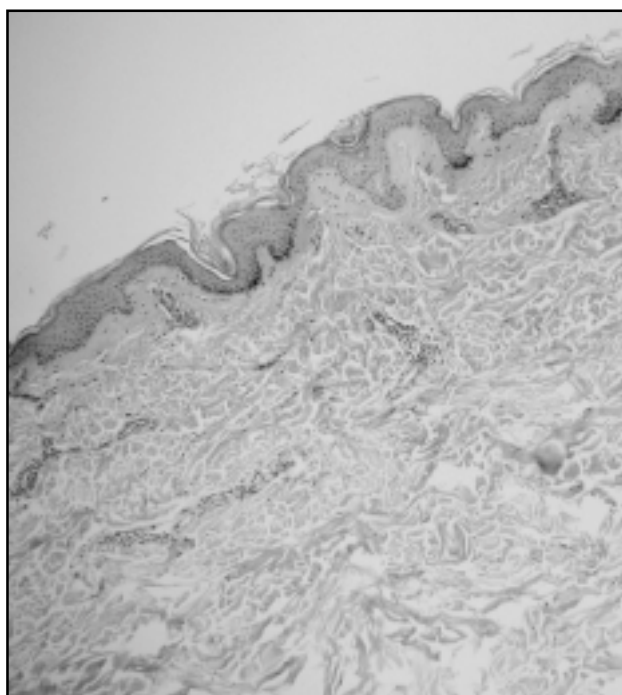


Figura 1. Vasculitis linfocitaria de pequeños vasos dérmicos no necrotizante. La lesión es inicial y compromete sólo vasos superficiales (hematoxilina-eosina x 10).

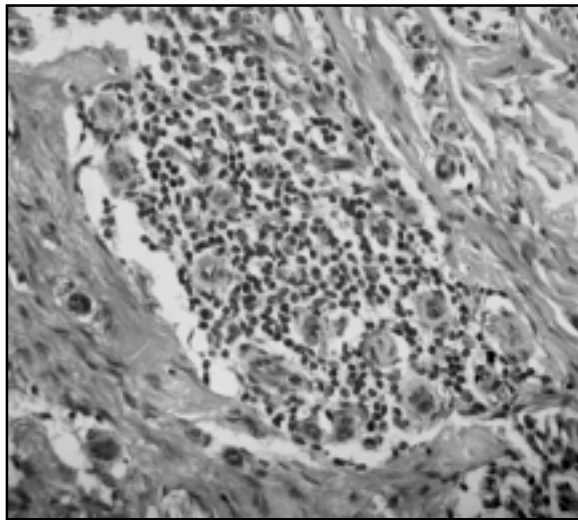


Figura 2. Vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos dérmicos. La lesión es inicial y compromete vasos superficiales y profundos (hematoxilina-eosina x 100).

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con vasculitis ANCA positivo, secundaria al uso de propiltiouracilo

Caso	1	2	3	4
Edad	43	28	49	40
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino
Tiempo de PTU	32 meses	24 meses	12 meses	28 meses
Dosis de PTU	450 mg/día	400 mg/día	300 mg/día	150 mg/día
Fiebre	+	+	-	-
Artralgia	+	+	-	-
Artritis	-	+	-	-
Eritema	+	+	-	+
Úlceras en piel	-	+	+	+
Anemia	+	-	+	-
Leucopenia	+	-	-	-
Hematuria	+	-	-	-
ANCA-MPO	33 UI/ml	52 UI/ml	40 UI/ml	30 UI/ml
Biopsia piel	vasculitis	vasculitis	no realizada	vasculitis

Dentro de los exámenes destacaba: VHS: 23 mm/hr, sedimento de orina normal, ANCA-MPO: 30 UI/ml (vn: <9 UI/ml). La biopsia de piel concluyó: vasculitis leucocitoclástica.

Se suspendió el PTU, desapareciendo las lesiones.

DISCUSIÓN

La vasculitis es una complicación poco frecuente del tratamiento del hipertiroidismo^{7,10,14}. En la literatura se han descrito varios casos de

vasculitis ANCA positivo asociadas al uso de PTU^{5-9,18}.

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%)¹. Además, éstos suelen presentar valores elevados cuando la causa de la vasculitis es por drogas⁶. Otros tests que pueden ayudar en la confirmación son la medición de anticuerpos antielastasa o antilactoferrina¹, que están positivos sólo en los casos secundarios al uso de medicamentos.

La biopsia del órgano afectado suele mostrar una vasculitis de pequeños y grandes vasos, con infiltración de polimorfonucleares en la pared de éstos y leucocitoclasia. En algunos casos puede verse trombosis intravascular e infartos de la dermis y epidermis.

El propósito de esta presentación fue describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes tratados con PTU que presentan vasculitis ANCA positivo y compararlos con los publicados en la literatura médica.

En nuestra muestra predominan las mujeres, coincidiendo con los casos de la literatura internacional.

La presentación clínica de la vasculitis apareció en promedio a los 22 meses de tratamiento con propiltiouracilo, lo que corresponde a lo publicado previamente^{1,14,19}.

Las principales manifestaciones fueron las lesiones en piel, seguidas por fiebre y anemia.

Menos frecuentes fueron artralgias, artritis, hematuria, hemoptisis y leucopenia¹⁴.

A diferencia de otros autores, que señalan que el compromiso renal es más frecuente (70%)^{5,14}, sólo 1 de nuestros casos (25%) presentó evidencias clínicas de vasculitis a nivel renal, pero no fue certificado mediante biopsia.

En la literatura las lesiones cutáneas corresponden a 30%. En nuestros casos todos los pacientes la presentaban (100%). Esto puede ser porque es una manifestación clínica llamativa, por lo que motiva a consultar.

El tratamiento de este tipo de vasculitis comprende la suspensión del PTU y, en algunos casos, el uso de corticoides o inmunosupresores^{5,8,9,18}, con lo que regresan la mayoría de las manifestaciones clínicas, a excepción de algunos casos de falla renal (hay descrito un caso de glomerulonefritis crescética que falleció)⁵.

Todos nuestros pacientes mejoraron con la suspensión del PTU y en uno de ellos se requirió el uso de prednisona.

Aún queda por analizar la persistencia, disminución o negativización de los ANCA, con la suspensión del tratamiento o la administración de una terapia definitiva.

Creemos que es importante conocer este efecto adverso del propiltiouracilo en pacientes hipertiroideos, de manera de buscar más dirigidamente manifestaciones clínicas y de laboratorio sugerentes de vasculitis, principalmente en aquellos pacientes que usan este medicamento por largo tiempo.

REFERENCIAS

1. CHOI H, MERKEL P, WALKER A, NILES J. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Arthritis rheum* 2000; 43: 405-13.
2. KALLENBERG CG, MULDER AH, TELVAERT JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: A still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992; 93: 675-82.
3. VASSILOPOULOS D, HOFFMAN G. Clinical Utility for Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Clinical and Diagnostic Laboratory and Immunology* 1999; 6: 645-51.
4. STANKUS SJ, JOHNSON NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 1595-6.
5. GUNTON JE, STEEL J, CATERSON RJ, McELDUFF A. Clinical Case Seminar. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 13-6.
6. SCULLY R. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2001; 345: 981-6.
7. LEE HARRIS N. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2002; 347: 122-30.
8. YUASA S, HASHIMOTO M, YURA T, SUMIKURA T, TAKAHASHI N, SHOJI T ET AL. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Crescentic Glomerulonephritis and Propylthiouracil Therapy. *Nephron* 1996; 73: 701-3.

9. DHILLON S, SINGH D, DOE N, QADRI A, RICCIARDI S, SCHWARZ M. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Capillaritis Due to Propylthiouracil. *Chest* 1999; 116: 1485-8.
10. SATO H, HATTORI M, FUJEDA M, SUGIHARA S, INOMATA H, HOSHI M ET AL. High Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Positivity in Childhood Onset Graves' Disease Treated with Propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4270-3.
11. JENNETTE JC, FALK RJ. Small Vessel Vasculitis. *N Eng J Med* 1997; 337: 1512-23.
12. EKENSTAM E, CALLEN JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984; 120: 484-9.
13. SÁNCHEZ NP, VAN HALE HM, SU WPD. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis: report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol* 1985; 121: 220-4.
14. GUNTON J, STIEL J, CLIFTON-BLIGH P, WILMSHURST E, McELDUFF A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *European Journal of Endocrinol* 2000; 142: 587-90.
15. LAM DCC, LINDSAY RH. Accumulation of 2-¹⁴C propylthiouracil in human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 2151-3.
16. LEE H, HIROUCHI M, HOSOKAWA M, SAYO H, KOHNO M, KARIYA K. Inactivation of peroxidase of rat bone marrow by repeated administration of propylthiouracil is accompanied by a change in the heme structure. *Biochem Pharmacol* 1998; 37: 2151-3.
17. LEE E, MIKI Y, KATSURA H, KARIYA K. Mechanism of Inactivation of Myeloperoxidase by Propylthiouracil. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1467-71.
18. KITAHARA T, HIROMURA K, MAEZAWA A, ONO K, NARAHARA N, YANO S ET AL. Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of literature. *Clinical Nephrology* 1997; 47: 336-40.
19. SERA N, ASHIZAWA K, TAKAO A, ABE Y, IDE A, USA T ET AL. Treatment with Propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000; 10: 595-9.
20. PARK KE, CHIPPS D, BENSON E. Necrotizing vasculitis secondary to PTU presenting as purpura fulminans. *Rheumatology* 1999; 38: 790-2.