

Agranulocitosis adquirida: planteos diagnósticos

Acquired Agranulocytosis: Diagnostic Disquisition

Maciel M E⁽¹⁾, Duranona K B⁽¹⁾

Hospital J.R. Vidal, Corrientes, Prov. Corrientes

Elisa_ma@hotmail.com

Fecha de recepción: 01/01/2016
Fecha de aprobación: 29/02/2016



CASO
CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 1: 115-118
Enero - Abril 2016

Palabras clave: agranulocitosis,
levamisol,
sulfatiazol,
colagenopatías.

Keywords: agranulocytosis,
levamisole,
sulfathiazole,
collagenopathies.

Resumen

La agranulocitosis es un síndrome clínico-hematológico poco frecuente, caracterizado por un recuento de neutrófilos inferior a 500/mm³, asociado a manifestaciones infecciosas severas. Entre las causas más frecuentes se encuentran las farmacológicas, representando 2/3 de las mismas. Dentro de las etiologías tóxicas se encuentra el consumo de cocaína adulterada con levamisol.

Presentamos el caso clínico de un paciente con diagnóstico de agranulocitosis adquirida con el análisis de las posibles etiologías.

Abstract

Agranulocytosis is a rare clinical syndrome characterized by neutrophil counts below 500/mm³, associated with severe infectious manifestations. The most common causes are associated with drugs, representing two thirds of them. One of the toxic causes is cocaine adulterated with levamisole.

We report the case of a patient diagnosed with acquired agranulocytosis. The possible etiologies are discussed.

Introducción

La agranulocitosis es un síndrome clínico-hematológico caracterizado por un recuento de neutrófilos menor de $500/\text{mm}^3$, sin otra citopenia asociada, aumentando con ello el riesgo de infecciones severas. Sin tratamiento la agranulocitosis tiene una mortalidad del 7-10% (en ancianos 20%)⁽¹⁾. La incidencia estimada se halla entre 1.1 a 4.9 casos por millón

por año⁽²⁾. La neutropenia generalmente se resuelve en una a tres semanas después de la interrupción del fármaco responsable⁽³⁾.

La asociación con el consumo de drogas puede ser encontrado en alrededor del 70% de los casos^(4, 5) siendo las causas más frecuentes clozapina, los tioamidas (fármacos antitiroideos), sulfasalazina, sulfatiazol, y ticlopidina⁽⁶⁾.

Antitiroideos	Metimazol, carbimazol, propiltiouracilo
Diuréticos	Tiazidas, acetazolamida, furosemida, espironolactona
Antiinflamatorios	Sulfasalazina, AINES, sales de oro, penicilamina, fenilbutazona, dipirona
Psicotrópicos	Clozapina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, cocaína/heroína (adulterada con levamisol)
Gastrointestinales	Sulfasalazina, antagonistas anti H2
Anticonvulsivos	Carbamazepina, fenitoína, valproato
Cardiovasculares	Procainamida, ticlopidina, enalapril, captopril, propanolol, dipiridamol, digoxina
Antibióticos	Macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol, cloramfenicol, sulfonamidas, vancomicina, cefalosporinas
Antimaláricos	Cloroquina, quinidina
Antifúngicos	Anfotericina B
Sulfonilureas	Clorpropamida
Quelantes del hierro	Deferiprona

Para la mayoría de los fármacos el mecanismo de la agranulocitosis es desconocido, sin embargo algunos de los mecanismos propuestos pueden deberse a:

1. Citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula. Por ejemplo, citostáticos.
2. Baja tolerancia o menor umbral al efecto. Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o sus metabolitos.
3. Inmunológico. Hipersensibilidad alérgica, por ejemplo, dipirona.

Ciertos factores genéticos pueden influir en la predisposición a alguno de estos mecanismos^(7, 8).

Los riesgos relativos y absolutos de agranulocitosis inducida por fármacos se evaluaron en un estudio retrospectivo. Se incluyeron 923 pacientes con

diagnóstico de agranulocitosis entre los años 1987-1990⁽⁹⁾. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Los riesgos relativos más altos se asociaron a antitiroideos, sulfasalazina, trimetoprima-sulfametoxazol, dipirona en combinación con analgésicos, clomipramina y carbimazol.
- Tres fármacos (metimazol, sulfasalazina, y trimetoprima-sulfametoxazol) fueron responsables del 42 % de los casos.

Otras causas

El levamisol es un agente inmunomodulador que fue utilizado para tratar varios tipos de cáncer antes de ser retirado del mercado en el 2000 debido a los efectos adversos. Actualmente está aprobado como agente antihelmíntico en medicina veterinaria, pero también se utiliza ilícitamente como adulterante de

la cocaína. Las complicaciones potenciales asociadas con el uso de la cocaína-levamisol incluyen neutropenia, agranulocitosis, artralgias, púrpura retiforme y necrosis de la piel^(10, 11).

Respecto a las colagenopatías, el lupus ha demostrado generar aumento en los niveles de apoptosis de los neutrófilos, los cuales se encuentran asociados con la actividad de la enfermedad. Además se evidencian auto anticuerpos anti neutrófilos, autoanticuerpos neutralizantes de los factores de crecimiento que estimulan la producción de neutrófilos, supresión medular y, posiblemente, muerte por NETosis⁽¹²⁾.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 43 años de edad, con antecedentes de consumo habitual de marihuana y cocaína. Comienza hace un mes con registros febriles vespertinos, astenia, adinamia, hiporexia y odinofagia, automedicándose con AINES (ibuprofeno 600 mg). Con el transcurso de los días se agregan registros febriles de 39°C en reiteradas oportunidades, asociado a bacteriemia. Concorre a consulta, se realiza laboratorio: Hto 43%, Hb13,3g/dl, leucocitos 1400/mm³ (2% segmentados, 12% eosinófilos, 86% linfocitos), recuento plaquetas 318000/mm³, VDRL 1 dils. Se inicia tratamiento antibiótico con penicilina, persistiendo con registros febriles, por lo cual el paciente se automedica por 5 días con sulfatia-

zol en dosis que no sabe referir. Ante la continuidad de igual sintomatología el paciente es derivado al Servicio de Hematología, donde se realizan cultivos e inicia tratamiento empírico con amikacina-ceftazidina.

Al examen físico se presenta febril, disneico, taquipneico, con semiología de condensación en base pulmonar derecha. Úlcera en cara interna de fosa nasal izquierda. No se palpan organomegalias ni adenopatías.

A las 48 hs se rota antibiótico a piperacilina-tazobactam. Laboratorio: Hto 42%, Hb 13g/dl, leucocitos 1000/mm³ (0% segmentados, 12% eosinófilos, 80% linfocitos, 8% monocitos). recuento plaquetas 460000/mm³, VSG 103mm.

Por persistencia de registros febriles se agrega vancomicina al esquema, evolucionando afebril a las 24 hs. Se realiza punción-biopsia de médula ósea evidenciando tan sólo 10% de serie mieloide, sin presencia de precursores mieloides. Citometría de flujo y citogenética normales. Hto 41%, Hb 13 g/dl, leucocitos 600/mm³ (2% segmentados, 4% eosinófilos, 88% linfocitos, 6% monocitos), recuento plaquetas 560000/mm³.

Se inicia dexametasona 24 mg/día, presentando a las 72 hs Hto 40%, Hb 12.5g/dl, leucocitos 5600/mm³ (16% cayados, 30% segmentados, 40% linfocitos, 2% mielocitos), recuento plaquetas 850000/mm³, cultivos negativos.

	Día 1	Día 2	Día 7	Día 9	Día 11
Hto	43	42	41	40	40
Hb	13.3	13.0	13	12,6	12.5
Leucocitos	1400	1000	600	1000	5600
Mielocitos	0	0	0	1	2
Cayados	0	0	0	1	16
Segmentados	2	0	2	2	30
Eosinófilos	12	12	4		0
Basófilos	0	0	0		0
Monocitos	0	8	6	12	0
Linfocitos	86	80	88	84	40
Rec plaquetas	318000	460000	560000	580000	850000
Conducta realizada			Derivado a Hematología. Dexametasona 24 mg/día		Alta hospitalaria

Dosaje ácido fólico y vitamina B12 normales.

Serologías: Chagas (-), toxoplasmosis (-), hepatitis B (-), HIV (-), VDRL (-), CMV IgM (-), Parvovirus B 19 IgM (positivo), Epstein Barr IgM (-), micoplasma IgM (-).

Perfil reumatológico: FAN 1/640 nuclear granular fino. C3 226 mg/dl, C4 50 mg/dl, anticuerpo anti-fosfolipídico IgM (positivo), anti Ro (-), anti La (-), anti Sm (-), anti RNP (-), Scl 70 (-), Ac anti p ribosomal (positivo), Jo1(-), anti ADN (-).

Consideramos como posibles causas etiológicas:

1. Agranulocitosis medicamentosa debida a sulfatiazol.
2. Agranulocitosis por consumo de cocaína adulterada con levamisol.
3. Agranulocitosis debida a colagenopatía.

Conclusión

La agranulocitosis inducida por medicamentos es una entidad poco frecuente, pero grave, lo cual lleva a que en la práctica habitual sea necesario promover su diagnóstico etiológico precozmente.

Debido a que el paciente no presenta clínica compatible con colagenopatía, que los datos de laboratorio no son concluyentes para definir una etiología inmunológica y con la posibilidad de falsos positivos secundarios a levamisol⁽¹³⁾, consideramos al consumo de cocaína adulterada y a la ingesta de sulfatiazol como posibles agentes causales de agranulocitosis en este paciente.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés

Bibliografía

1. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 25;165(8):869-74.
2. Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, Laporte JR, Anderson T, Levy M, Shapiro S, Young NS. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol.* 2006 Jan;81(1):65-7.
3. Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, and col. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 1994;17:29.
4. Kaufman DW1, Kelly JP, Issaragrisil S, and col. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Am J Hematol.* 2006;81:65-7.
5. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM, and col. Drugs in the etiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1996; 60:23. Up to date 2014.
6. Sans-Sabrafen J, Raebel C, Corrons JL. Neutropenias y agranulocitosis. *Hematología clínica, 5º edición.* 2006. Cap 15:341-353. Elsevier.
7. Lieberman J, Yunis EJ. Major histocompatibility complex associations with clozapine-induced agranulocytosis. *The USA experience. Drug Saf.* 1992;7 Suppl 1:7.
8. Hodinka L, Géher P, Merétey K, and col. Levamisole-induced neutropenia and agranulocytosis: association with HLA B27 leukocyte agglutinating and lymphocytotoxic antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1981;65:460.
9. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, and col. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *BH Arch Intern Med.* 1999;159:369.
10. Jennie A. Buchanan, Ryan J. Oyer, Niraj R. Patel, and col. A Confirmed Case of Agranulocytosis after Use of Cocaine Contaminated with Levamisole. *J Med Toxicol.* 2010;June 6:160-164.
11. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc.* 2012 Jun;87(6):581-6.
12. Mariana Kaplan. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev rheumatol.* 2011 September 27;7:691-699.
13. Débora Pellegrini, Pablo Young, Verónica Grosso and col. Agranulocitosis por levamisol asociado a cocaína. *Medicina* 2013;73:5.