

Plasmocitosis Masiva Secundaria a Tratamiento con Metimazol

Débora V. Breier, Pablo Rendo,
Jaqueline S. González, Sofía Golztein

Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand". Av. Díaz Velez 5044,
Capital Federal (1405). ARGENTINA. Teléfono: 49582134 FAX: 45016243.

Fecha de recepción: 11-10-00
Fecha de aprobación: 20-01-01



ARTÍCULO
ESPECIAL

HEMATOLOGIA, Vol. 5 N° 1: 24-27
Enero-Abril, 2001

RESUMEN

La pancitopenia secundaria a anemia aplásica es una complicación rara del tratamiento con tionamidas, donde la médula ósea resulta invariablemente hipocelular.

Presentamos una paciente de 16 años de edad con enfermedad de Graves, que desarrolló plasmocitosis masiva secundaria a metimazol simulando mieloma múltiple. La paciente había recibido metimazol por un mes, cuando presenta un cuadro compatible por sepsis, por el que se interna. Aspirados de médula ósea realizados al diagnóstico muestran médula hipo a normocelular con 98% de células plasmáticas. A su ingreso, se suspende la administración de metimazol y se administran antibióticos de amplio espectro, Dexametasona y G-CSF. El aspirado medular del día +4 muestra médula hipo-normocelular, con 6% de plasmocitos remanentes. La citometría de flujo confirma patrón policlonal. El screening para mieloma resulta negativo. ANC $>1000/\text{mm}^3$ al día +7, plaquetas $>50000/\text{mm}^3$ día +24. A los 24 meses del alta, la paciente presenta clínica, médula ósea, estudio citogenético y frotis de sangre periférica normales.

En nuestro conocimiento, este es el primer reporte de pancitopenia secundaria a metimazol donde la esperada hipoplasia medular fue reemplazada por una médula ósea con plasmocitosis masiva. Este patrón de toxicidad, de aparición excepcional obliga al diagnóstico diferencial con mieloma múltiple no secretor, de tratamiento y pronóstico diferentes.

Palabras clave: Plasmocitosis - Metimazol - Tionamida

INTRODUCCIÓN

Los derivados de las Tioureas son usados en el tratamiento del hipertiroidismo. Si bien los efectos

adversos del metimazol (MMI) son mucho menos frecuentes que los viejos derivados, la toxicidad hematológica puede resultar seria, aún fatal.

La agranulocitosis secundaria a MMI se presenta en 0.1 a 1% de los pacientes tratados con esta droga. Otra entidad bien reconocida es la anemia aplásica secundaria a MMI, que puede ocurrir raramente.

En 1945 Aswood demostró el efecto del MMI sobre la tiroides, y el uso de este agente como tratamiento del hipertiroidismo. El mecanismo de acción de MMI consiste en disminuir la síntesis hormonal de la glándula, sin efecto sobre la deiodinización periférica de la tiroxina.

La incidencia general de toxicidad secundaria a MMI es del 7%, de los que 0.12% de los pacientes puede presentar agranulocitosis. MMI es considerado como de bajo riesgo de asociación con Anemia aplásica por el estudio internacional de anemia aplásica y agranulocitosis. La relación entre dosis y toxicidad medular no es clara, ya que existen reportes en la literatura que no encuentran relación entre bajas y altas dosis de MMI y asociación a toxicidad medular. Es probable entonces que la toxicidad se relacione con la dosis inicial y no a un mecanismo dosis dependiente^{1,2}. Es de destacar que en la enfermedad de Graves, se comienza el tratamiento con dosis altas para controlar el hipertiroidismo.

La aplasia medular y/o la agranulocitosis suelen comenzar luego de las primeras semanas de tratamiento, pero puede ocurrir posteriormente. Suele ser reversible con la suspensión de la droga. El rol de los factores estimulantes de colonia, si bien reportado como beneficioso en algunos casos, no está definido aún^{2,3,8}.

REPORTE DEL CASO

Se trata de una adolescente de 16 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Graves de 7 meses de evolución, que consulta por odinofagia, disfagia, adenopatías cervicales dolorosas, pérdida de peso de 12 días de evolución. Al examen físico se presenta febril, taquicárdica, taquipneica e hiperneica, soplo sistólico ++, exoftalmos, sangrado vaginal coincidente con período menstrual, compromiso pulmonar bilateral. El examen orofaríngeo muestra una faringoamigdalitis pultásea severa. La paciente había iniciado tratamiento con MMI el mes anterior, la dosis al momento de su examen es de 30 mg/día. Los hallazgos de laboratorio muestran: Leucocitos $1.7 \times 10^9/l$, neutrófilos $< 0.05 \times 10^9/l$, plaquetas $12 \times 10^9/l$, Hemoglobina 7.9g/dl. Debido a alta sospecha de aplasia medular se realizan aspirados de médula ósea. La biopsia medular no resultó exitosa. El aspirado medular mostró hipo a normocelularidad, con 98% de células plasmáticas, serie eritroide 2%, no megacariocitos. (figura 1, 2, 3). Otros hallazgos de laboratorio: Calcio sérico y ionizado normal, hipergamaglobulinemia con patrón policlonal, $\beta 2$ microglobulina normal, sin lesiones líticas, función renal normal, uroproteinograma normal. Proteínas totales 7.2 g/dl, Albúmina 3.0g/dl, Globulina 2.6g/dl, $\alpha 1$ globulina 0.5g/dl, $\alpha 2$ globulina 0.6g/dl, β globulina 0.5g/dl, gamma globulina 2.6g/dl. Inmunoelectroforesis en suero: Inmunoglobulina G, A, Kappa Lambda: respuesta policlonal aumentada. IgM normal. La inmunoelectroforesis en orina mostró proteinuria fisiológica. ALAT/ASAT normales, bilirubina T/directa: 0.7/0.4 mg/dl. LDH 100 IU/L. Coagulograma mostró déficit de factores K dependientes que corrigieron con la administración de vitamina K. VSG 41 mm/hora. Sodio/Potasio: 136/4.3 mmol/L. Cultivos de orina, sangre y fauces resultaron negativos. Test tiroideos normales al momento del ingreso. Se realizó estudio de tipificación HLA. La paciente inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro y anfotericina β junto con dexametasona 40 mg/día por 4 días y G-CSF $300 \mu g/día \times 8$ días. Se suspendió la administración de MMI. El ciclo menstrual fue interrumpido farmacológicamente. El aspirado de la médula ósea al día +4 muestra MO todavía hipo-normocelular con 50% de precursores mileoides, 40% de precursores eritroides con cambios displásicos, linfocitos 5%, escasos megacariocitos y 6% de células plasmáticas remanentes. La citometría de flujo confirmó patrón policlonal.

La paciente continuó mejorando y logró >1000 neutrófilos/ mm^3 al día +7. El recuento plaquetario superó los $50000/mm^3$ el día +24. La paciente presen-

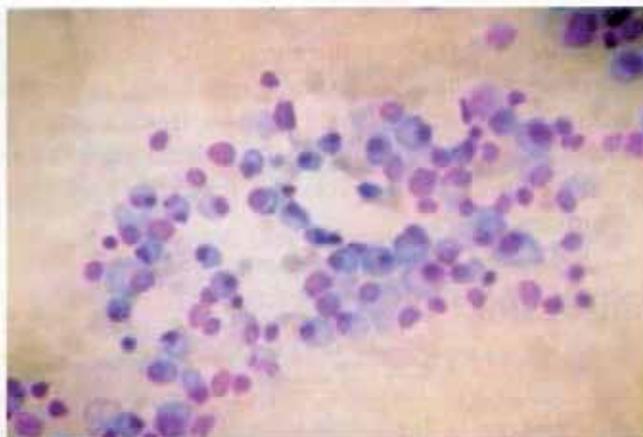


Figura 1. Aspirado de médula ósea al diagnóstico

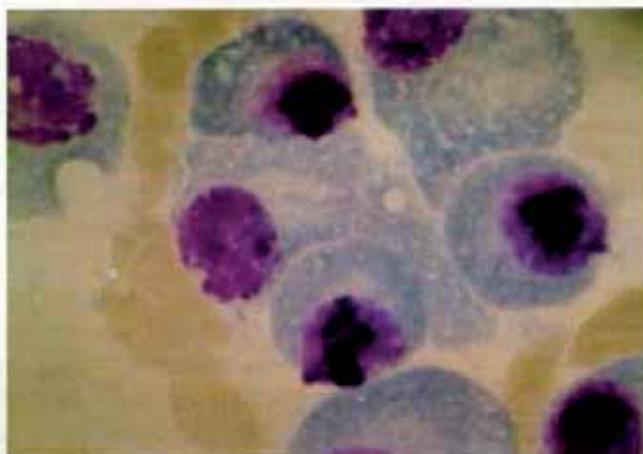


Figura 2. Conjunto de células plasmáticas en aspirado de médula ósea al diagnóstico. Tinción May Grünwald Giemsa x 100.

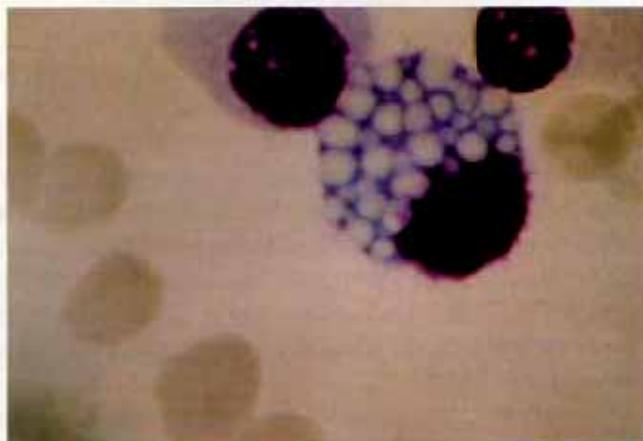


Figura 3. Célula de Mott en aspirado de médula ósea al diagnóstico. Tinción May Grünwald Giemsa x 100.

tó evidencias clínica y de laboratorio de hipertirodismo el día +17, cuando se inició propranolol. Al mes de tratamiento la paciente fue tratada con Iodo¹³¹. El seguimiento de la paciente incluyó recuentos leucocitarios y controles de función tiroidea. A los 18 meses del alta, el estudio del aspirado medular, recuento leucocitario y condición clínica continúan normales.

DISCUSIÓN

La incidencia global de efectos adversos por tionamidas son menores que los viejos derivados, sin embargo la toxicidad hematológica es todavía reportada. La incidencia estimada de agranulocitosis secundaria a tionamidas varía entre 0.2 y 1%. La AA, una complicación mucho más severa es extremadamente rara^{2,3,6}.

El mecanismo por el que MMI causa aplasia medular no se conoce. Es poco probable que sea debido al efecto inhibitorio directo de la droga, pues su vida media plasmática es de pocas horas.

MMI puede afectar el sistema inmune en forma indirecta a través de la inhibición de la actividad de las células tiroideas. Se produce un cambio en la proporción de células tipo T helper y células tipo T supresores. Hay también evidencia en la agranulocitosis producida por MMI como fenómeno inmune donde pueden hallarse linfocitos y anticuerpos circulantes anti neutrófilos que han sido sensibilizados por la droga. Es interesante destacar que las tionamidas han estado implicadas en otros trastornos autoinmunes como anemia hemolítica o síndromes símil lupus².

La relación de la toxicidad hematológica con la dosis de MMI es controvertida ya que existen reportes de aplasia medular con dosis altas, bajas o moderadas (25 a 30 mg/día). En nuestro caso, dosis moderadas fueron suficientes para inducir toxicidad medular. Consecuentemente consideramos importante tener en cuenta que no hay dosis "segura" con la que no se espere toxicidad hematológica.

El pronóstico de la AA inducida por tionamidas es bueno. En nuestra revisión de la literatura, pudimos hallar al menos 24 reportes de AA secundaria a MMI, y solo 2 muertes reportadas por los años 50⁷. La terapéutica más utilizada consiste en glucocorticoides y G-CSF. En la mayoría de estos trabajos la dosis de prednisona o equivalentes fueron usadas a 60 mg/día^{2,3,4,5,8}.

En el caso aquí presentado, especulamos que la paciente descrita siendo portadora de una enfermedad autoinmune (Enfermedad de Graves) desarrolló

una respuesta exagerada inducida por MMI que resultó reversible con la suspensión del mismo y la medicación administrada.

CONCLUSIÓN

La presencia de un aumento por encima del 5 % de plasmocitos en la M.O. obliga al hematólogo a realizar el diagnóstico diferencial entre gamapatía monoclonal (mieloma múltiple, gamapatía monoclonal de significado indeterminado, etc.) y la plasmocitosis reactiva provocada por enfermedades autoinmunes, SIDA, Carcinoma, Linfomas etc.⁹ También la plasmocitosis reactiva ha sido descrita en la agranulocitosis inducida por drogas. Varios estudios han demostrado que la agranulocitosis inducida por MMI y otros antitiroideos resulta de un mecanismo autoinmune

Si bien la plasmocitosis reactiva esta descrita en agranulocitosis¹⁰, no pudimos encontrar en la literatura reportes de pancitopenia severa y plasmocitosis reactiva como el caso aquí reportado.

SUMMARY

Pancytopenia is a rare complication of thionamide therapy reported secondary to aplastic anemia, the bone marrow being invariably hypocellular. The overall prognosis of thionamide induced Aplastic anemia is good and G-CSF along with glucocorticosteroids is the combined therapeutic approach most frequently used in such cases.

We present a case of a 16 year old female with Graves Disease, who presented with massive bone marrow plasmocytosis mimicking Multiple Myeloma. Patient had already been on Methimazole for a month, when she was admitted to the Pediatric Unit with sore throat, dysphagia, and acute weight loss. Physical examination supported the diagnosis of Sepsis. Peripheral blood values revealed Pancytopenia. Bone marrow aspirations showed hypocellular -normocellular bone marrow, 98% of plasma cells. At that time, MMI was discontinued and patient was started on broad-spectrum antibiotics, Dexamethasone and G-CSF. Bone marrow aspiration day +4 showed still hyponormocellular marrow, with remaining 6% plasma cells. Flow cytometry confirmed polyclonal pattern. Myeloma screening resulted negative. ANC >1000/mm³ at Day +7, Platelets > 50K/mm³ at day +24. Eighteen months after patient's discharge, her clinical condition, peripheral blood picture and bone marrow aspiration remained normal.

To our knowledge this is the first report of Pancytopenia due to MMI, where the usual hypoplasia found was replaced by massive plasmocytosis. This exceptional pattern of toxicity, forced us to rule out the diagnosis of Multiple Myeloma, with its very different treatment and prognosis.

Key words: Plasmocytosis, Methimazole, Thionamide

BIBLIOGRAFÍA

1. Reinwein D, Benker G, Lazarus J, Alexander W. the European multicenter studies groups on antithyroid drug treatment 1993. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' Disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1516-1521.
2. Escobar Morreale H, Bravo P, Garcia Robles R, Garcia Laraña J, De La Calle I, Sancho J. Methimazole induce severe aplastic anemia: Unsuccessful treatment with recombinant human granulocyte-monocyte colony stimulating factor. *Thyroid* 1997; 7: 67-70.
3. Fukata, S; Kanji K and Sugawara M. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: A prospective Study. *Thyroid* 1999; 9: 29-31.
4. Young N, Maciejewski, J. The Pathophysiology of Acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336(19): 1365-72.
5. Lopez Karpovitch X, Ulloa Aguirre A, Von Eiff C, Hurtado Monroy R, Alanis A. Treatment of Methimazole induce severe aplastic anemia with recombinant human granulocyte-monocyte colony stimulating factor and glucocorticosteroids. *Acta Haematol* 1992; 87: 148-50.
6. Goodman & Gilman. **Las Bases farmacológicas de la terapéutica.** Mexico: The Mc Graw-Hill Companies, Inc.; 1996. 1487p.
7. Biswas N, Ahn Y, Godman J, Schwartz J, Aplatic anemia associated with antithyroid drugs. *Am J Med. Sci* 1991; 301: 190-194.
8. Somogyi A, Rosta A, Lang I , Weling K. Treatment of drug-induced bone marrow supression with recombinant human granulocyte/monocyte colony stimulating factor. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1996; 15: 119-24.
9. Tricot.G. Multiple Myeloma and other Plasma Cell Disorders. **Hematology: Basic Principles and Practice.** R. Hoffman, EJ. Benz Jr., S.J. Shattil, B. Furie, EJ. Cohen. 3rd Edition 2000. 1398-1416. Churchill Livingstone, Edinburgh.
10. J. Sans-Sabrafem. **Hematología Clínica** Segunda Edición. Ediciones Doyma; Edición 1988. Capitulo 26 Agranulocitosis y Neutropenia; p. 338.