

Vasculitis leucocitoclástica como efecto adverso del propiltiouracilo. Reporte de un caso

Leukocytoclastic vasculitis as an adverse effect of propylthiouracil. A case report.

José Santiago Cortés-Guzmán,¹ Karen T. Veloza,² Juan D. Domínguez,³ Alejandro Pinzón-Tovar⁴

¹ Epidemiólogo, residente de tercer año, posgrado de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia.

² Estudiante de Medicina, Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.

³ Médico Internista y Epidemiólogo, servicio de Medicina interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Docente de la Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.

⁴ Médico Internista y Endocrinólogo, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia.

Recibido: 2023-01-10

Aceptado: 2023-03-15

Publicado: 24-05-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i1.1210

Correspondencia

José S. Cortés
jsancg@gmail.com

ORCID

José S. Cortés Guzmán
0000-0002-0723-020X
Karen T. Veloza
0000-0003-4901-5492
Juan D. Domínguez
0000-0002-9965-8667
Alejandro Pinzón-Tovar
0000-0002-6613-3602

Resumen

Antecedentes: La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves. El propiltiouracilo es uno de los medicamentos más prescritos para esta enfermedad. Uno de los efectos adversos dermatológicos del propiltiouracilo es la vasculitis leucocitoclástica.

Reporte de caso: Paciente femenina de 18 años, alérgica al metimazol, con vasculitis asociada a ANCA, con características de vasculitis leucocitoclástica provocada por el consumo de propiltiouracilo. No se observó afectación sistémica. Dos meses después de suspender el propiltiouracilo desaparecieron casi por completo las lesiones en la piel.

Conclusiones: La vasculitis leucocitoclástica debe considerarse en el espectro de complicaciones provocadas por el consumo de propiltiouracilo. Las lesiones pueden manifestarse con el paso del tiempo, desde unas semanas hasta años después de consumir el fármaco. Cuando no existe afectación sistémica, la suspensión del propiltiouracilo es suficiente para detener la enfermedad.

Palabras clave: Hipertiroidismo; enfermedad de Graves; propiltiouracilo; vasculitis asociada con anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo; vasculitis leucocitoclástica.

Abstract

Background: The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease. Propylthiouracil (PTU) is one of the drugs used to treat this disease. Leukocytoclastic vasculitis is described among dermatologic adverse effects of PTU.

Case report: A 18-year-old woman, allergic to methimazole, developed a vasculitis associated to ANCA with characteristics of leukocytoclastic vasculitis, associated to PTU treatment. She did not present systemic involvement. PTU treatment was suspended. Two months later, the skin lesions had almost completely resolved.

Conclusions: Leukocytoclastic vasculitis should be considered in the spectrum of complications caused by the consumption of propylthiouracil. The lesions can manifest over time, from a few weeks to years after taking the drug. When there is no systemic involvement, propylthiouracil suspension is sufficient to cure the disease.

Key words: Hyperthyroidism; Graves disease; Propylthiouracil, Vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasm antibodies; Leukocytoclastic vasculitis.

ANTECEDENTES

La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves.¹ Dentro de las opciones de tratamiento se encuentran los medicamentos antitiroideos (metimazol y propiltiouracilo), la radioablación con yodo y la tiroidectomía.² Se prefiere la prescripción del metimazol *versus* propiltiouracilo, porque es más efectivo³ y brinda mayor seguridad durante el embarazo.^{1,3,4} Los efectos adversos del propiltiouracilo se asocian con manifestaciones dermatológicas, renales, gastrointestinales, neurológicas, hematológicas y respiratorias.⁵ Dentro de los efectos adversos en la piel se incluyen: vasculitis asociada con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) y vasculitis leucocitoclástica.⁵ Este tipo de vasculitis pueden expresarse con afectación cutánea o sistémica.⁶ Según la gravedad del caso, pueden requerirse medicamentos inmunomoduladores.²

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 18 años, con antecedentes médicos de asma y enfermedad de Graves diagnosticada dos años antes, alérgica al metimazol (confirmado mediante una prueba de reto oral), que acudió al servicio de urgencias por la aparición de lesiones cutáneas desde tres días antes. Las lesiones, según refirió la paciente, eran levemente pruriginosas y ocasionaban dolor urente. Recibía tratamiento con propiltiouracilo desde hacía 18 meses para el hipertiroidismo. Previamente manifestó eritema macular pruriginoso, debido al consumo de metimazol, después de algunos meses de su prescripción, por lo que se decidió modificar el tratamiento a propiltiouracilo, a dosis de 300 mg cada 8 horas, 12 meses previos a su ingreso hospitalario. Un mes antes había recibido radioablación con yodo, pero continuó con propiltiouracilo, indicado por el personal de medicina nuclear.

A la exploración física los signos vitales estaban dentro de los límites de normalidad. Tenía exoftalmos bilateral, aumento del tamaño de la glándula tiroides, que era palpable y visible con el cuello en posición normal. En la piel se observaron máculas, pápulas y placas de formas redondeadas, de coloración eritematosa, algunas con el centro de color violáceo más intenso, sin blanqueamiento al aplicar presión, con predominio en las extremidades (**Figura 1A y B**). Los estudios paraclínicos mostraron un recuento de glóbulos blancos de

1710 células/mL, neutrófilos de 670 células/mL, linfocitos: 830 células/mL, hemoglobina: 13 g/dL, recuento de plaquetas: 217,000 células/mL, velocidad de eritrosedimentación globular: 32 mm/h, proteína C reactiva: 10.4 mg/dL, creatinina: 0.43 mg/dL, glucemia: 86 mg/dL, aspartato-aminotransferasa: 21 u/L, alanino-aminotransferasa: 18 g/dL, complemento C3: 140 mg/dL, complemento C4: 25 g/dL. Las pruebas serológicas para hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana fueron negativas. La concentración de hormona estimulante de la tiroides (TSH) fue de 0.005 μ U/mL y tiroxina libre de 1.85 ng/dL.

Ante la sospecha clínica de vasculitis con afectación en la piel, provocada por el consumo de propiltiouracilo, se suspendió el tratamiento y se inició un nuevo protocolo con acetaminofén (1 g) cada 8 horas, y cetirizina (10 mg) cada 12 horas, ambos por vía oral. Este tratamiento se prescribió durante una semana.

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos, al igual que los anticuerpos anti-mieloperoxidasa (MPO) y los anticuerpos anti-proteínasa 3 (PR3). La biopsia de piel mostró fragmentos sin alteración epidérmica, en cuya dermis se evidenció extenso infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo de disposición perivascular superficial y profundo, con detritus celulares y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, compatibles con vasculitis leucocitoclástica (**Figura 2**). Al no observar evidencia de afectación sistémica, y luego de evidenciar el aumento de la concentración de leucocitos y buen control de los síntomas, se decidió darla de alta después de ocho días de hospitalización. En una visita subsecuente, las lesiones en la piel se habían curado casi por completo; solo se observó discreta hiperpigmentación residual en la piel afectada previamente (**Figura 1, C y D**).

DISCUSIÓN

Hasta la fecha no se han reportado casos de vasculitis leucocitoclástica relacionada con propiltiouracilo en Colombia, por lo que es relevante el informe de esta paciente en nuestro medio. El perfil clínico y paraclínico difieren en algunos aspectos de lo reportado previamente, como la edad y positividad concurrente de autoanticuerpos, descrita con baja frecuencia.

Dentro de las causas de vasculitis leucocitoclástica se encuentran: púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis



Figura 1. Lesiones por vasculitis en la piel. Se observan lesiones eritematosas, maculares, papulares y placas, de forma redondeada, algunas con centro necrótico y otras coalescentes, pruriginosas; lesiones hiperpigmentadas residuales en las extremidades inferiores **(A)** y superiores **(B)**. Luego de dos meses desaparecieron casi completamente las lesiones en las extremidades inferiores **(C)** y extremidades superiores **(D)**.

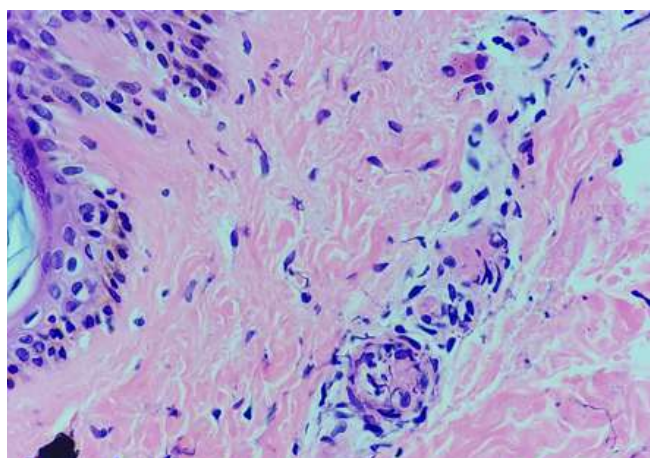


Figura 2. Microfotografía de la piel, obtenida de la pierna izquierda, que evidencia vasculitis leucocitoclástica. Tinción con hematoxilina-eosina (40 X). Se observa un corte de piel sin alteración epidérmica, en cuya dermis se observa extenso infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo, de disposición perivascular superficial y profunda, con detritus celulares y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares.

urticarioformo, crioglobulinemia, entre otras.⁶ Debido a la ausencia de signos y síntomas, negatividad en las pruebas de enfermedades infecciosas, periodo de consumo de propiltiouracilo respecto a la aparición de las lesiones y mejoría clínica evidente con la suspensión del fármaco, suponen factores asociados con el diagnóstico de vasculitis inducida por propiltiouracilo, como manifesta-

ción de alguna reacción de hipersensibilidad de tipo B,⁷ es decir, independiente de la dosis. Adicionalmente, la paciente tenía antecedente de alergia al metimazol y algunos estudios han descrito casos de reacción cruzada de éste con propiltiouracilo.⁸ La leucopenia también fue secundaria a la prescripción de propiltiouracilo, porque el recuento de leucocitos aumentó luego de suspender el fármaco, o a la yodoterapia; este efecto adverso se ha reportado previamente.⁵ No se realizaron pruebas de alergia al metimazol, debido al antecedente de la prueba de reto oral controlado que refirió la paciente. Dentro de las limitaciones de este caso se encuentran la falta de pruebas de laboratorio confirmatorias de hipersensibilidad al propiltiouracilo y la negativa de la paciente para efectuar una prueba de reto oral o prueba cutánea de alergias luego de desaparecer las lesiones cutáneas. Por limitaciones en la disponibilidad del servicio de alergología a nivel local y en cuestiones del sistema de salud nacional para la autorización de pruebas de alergia, no fue posible llevar a cabo las pruebas de alergia durante la hospitalización de la paciente.

Se han descrito casos de vasculitis leucocitoclástica en pacientes de diferentes edades, desde los 20 hasta los 60 años.⁹ Nuestra paciente tenía 18 años, lo que amplía el rango reportado en que puede manifestarse este tipo de reacción adversa, provocada por el propiltiouracilo.

Existen reportes de pacientes con vasculitis leucocitoclástica con patrón de ANCA perinuclear, perinuclear

y citoplasmático simultáneamente,⁵ con positividad para anti-MPO, descrito frecuentemente,² con positividad para anti-PR-3.⁹ En nuestro caso se observó positividad para anti-MPO y anti-PR3 simultáneamente, con mayor concentración en estos últimos, patrón que también se ha reportado en otros estudios.

En casos previos se han informado lesiones por vasculitis dos semanas después de haber iniciado el tratamiento,⁹ incluso tres años después del consumo de propiltiouracilo.² La paciente del caso aquí expuesto inició con las lesiones después de 18 meses recibir propiltiouracilo.

Los pacientes que no manifiestan síntomas sistémicos ni tienen afectación de órganos, como sucedió en nuestra paciente, no requieren tratamiento específico; la suspensión del propiltiouracilo es suficiente para que desaparezcan las lesiones cutáneas.⁶ Algunos casos pueden requerir tratamiento con inmunomoduladores, corticosteroides, incluso desbridamiento quirúrgico.⁹

CONCLUSIONES

La vasculitis leucocitoclástica debe considerarse en el espectro de complicaciones provocadas por el consumo de propiltiouracilo. Las lesiones pueden manifestarse con el paso del tiempo, desde unas semanas hasta años después de consumir el fármaco. Cuando no existe afectación sistémica, la suspensión de propiltiouracilo es suficiente para detener la enfermedad.

Conflictos de Interés

Ninguno que declarar.

Fuentes de Financiación

Ninguno que declarar.

REFERENCIAS

1. Davies TF, Andersen S, Latif R, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Prim* 2020; 6 (1): 52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y
2. Almeida MS, Ramalho C, Gomes F, Ginga M do R, et al. Propylthiouracil-Induced Skin Vasculitis. *Cureus* 2022. doi:10.7759/cureus.27073
3. McDermott MT. Hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. 2020; 172 (7): ITC49. doi: 10.7326/AITC202004070
4. Miao Y, Xu Y, Teng P, et al. Efficacy of propylthiouracil in the treatment of pregnancy with hyperthyroidism and its effect on pregnancy outcomes: A meta-analysis. *Saokaew S, ed. PLoS One* 2022; 17 (3): e0265085. doi: 10.1371/journal.pone.0265085
5. Amisha F, Rehman A. Propylthiouracil (PTU). *StatPearls Publishing*; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751018>
6. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med* 2021; 16 (4): 831-841. doi: 10.1007/s11739-021-02688-x
7. Zambenardi A, Label M. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109 (8): 699-707. doi: 10.1016/j.ad.2018.02.017
8. 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 (3): 449-451. doi: 10.4158/EP09304.CR
9. Lam B, Yuile A, Fernando SL. Propylthiouracil-induced vasculitis in carbimazole-refractory Graves disease. *Med J Aust* 2019; 210 (11): 491. doi: 10.5694/mja2.50198