

- Miceli A, Cleaver N, Spizuoco A. Rosai-Dorfman Disease. *Cutis*. 2015;96:39-40
- Dalia S, Sagatys E, Sokol L, Kubal T. Rosai-Dorfman Disease: Tumor biology, clinical features, pathology and treatment. *Cancer Control* 2014;21:322-327
- Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive Lymphadenopathy. *Arch Pathol*. 1969;87:63-70.
- Prolo C, Minaudo C, Martínez J, Marini M, Alevatto M y Juárez M. *et al.* Enfermedad de Rosai Dorfman cutánea pura: a propósito de un caso. *Arch Argent. Dermatol*. 2014;64:61-65
- Coras B, Michel S, Landthaler M, y Hohenleutner U. Rosai Dorfman disease with cutaneous manifestations. *EUR J Dermatol* 2006;16:293-296

# Neutropenia severa inducida por propiltiuracilo

## (Severe neutropenia induced by propylthiuracil)

José G. Jiménez-Montero<sup>1</sup> y Víctor Cartín-Caballero<sup>2</sup>

### Resumen

Los pacientes con hipertiroidismo tienen varias opciones de tratamiento. El tratamiento de la enfermedad de Graves consiste en bloquear el exceso de hormonas tiroideas empleando tionamidas, tiroidectomía o terapia con I131. Los agentes antitiroideos como el metimazol, carbimazole, propiltiuracilo, son efectivos para controlar el hipertiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves, pero tienen efectos adversos incluyendo, alergias, gastritis, hepatitis y agranulocitosis. Se presenta un paciente hipertiroides con neutropenia severa durante tratamiento con propiltiuracilo.

**Descriptor:** enfermedad de Graves, medicamentos antitiroideos, propiltiuracilo, hipertiroidismo, agranulocitosis.

### Abstract

Patients with hyperthyroidism have several treatment options. The treatment of Graves' disease consists of blocking the excess of thyroid hormones using thionamides, thyroidectomy or I131 therapy. Antithyroid agents such as methimazole, carbimazole, propylthiuracil are effective in controlling hyperthyroidism in patients with Graves' disease,

**Afiliación de los autores:** <sup>1</sup>Servicio de Endocrinología Hospital CIMA; UCIMED.

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital de Alajuela.

✉jjimenez@hospitalcima.com

ISSN 0001-6012/2018/60/1/44-46

Acta Médica Costarricense, © 2018

Colegio de Médicos y Cirujanos

de Costa Rica

but they have adverse effects including, allergies, gastritis, hepatitis and agranulocytosis. We present a hyperthyroid patient with severe neutropenia during treatment with propylthiuracil.

**Keywords:** Graves disease, antithyroid drugs, propylthiuracil, hyperthyroidism, agranulocytosis.

*Fecha recibido:* 27 de junio 2017

*Fecha aprobado:* 02 de noviembre 2017

La enfermedad de Graves' es una condición autoinmune caracterizada por hipertiroidismo, bocio, orbitopatía y, en ocasiones, edema pretibial.<sup>1</sup> Es causada por anticuerpos estimulantes del receptor de la tirotrópina que estimulan la síntesis de hormonas tiroideas. Los pacientes con hipertiroidismo tienen varias opciones de tratamiento.<sup>2,3</sup> Las agentes los antitiroideos (AAT) como el metimazol, carbimazole, propiltiuracilo, son efectivos para controlar el hipertiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves, incluyendo a embarazadas, como terapia inicial para preparar pacientes candidatos a tiroidectomía o radioyodo.<sup>1,3</sup> Con ATT la recurrencia es hasta del 60%.<sup>2</sup> El radioyodo es una posibilidad terapéutica efectiva y segura en pacientes con enfermedad de Graves.<sup>1,2</sup>

Los AAT tienen efectos adversos incluyendo: alergias, gastritis, hepatitis y agranulocitosis.<sup>1</sup> El propósito de este informe es reportar un caso de un paciente con enfermedad de Graves tratado con propiltiuracilo, quien desarrolló neutropenia después de recibir propiltiuracilo. Se describe la evolución y reversión de las alteraciones hematológicas después de discontinuar este medicamento.

### Caso clínico

Mujer de 29 años, previamente sana, no expuesta a medicamentos conocidos que pudiesen producir alteraciones hematológicas, presentó cuadro de intolerancia al calor, insomnio, diarrea, palpitations y pérdida de peso en julio de 2016. Cuatro meses más tarde, debido al emperamiento de sus síntomas, fue vista en consulta de Endocrinología. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) estaba en 0,01 uUI/ mL (0.4 - 4.0), la tiroxina libre en 0,94 ng/dL (0.7 - 1.48) y T 3 libre en 13,42 pg/mL (2 - 4.4). Se estableció el diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, iniciándose el tratamiento con propiltiuracilo (PTU) 150 mg cada 8 horas y propranolol 40 mg al día. Se le indicó, como suele hacerse, que consultara si presentaba odinofagia o fiebre. La paciente evidenció mejoría de los síntomas asociados con el hipertiroidismo. No obstante, dos meses después presentó odinofagia y fiebre. En esa oportunidad fue vista por un médico general a nivel privado, quien prescribió cefalexina, rupatadina por tres días, y le aconsejó consultar al endocrinólogo. La paciente fue vista en un servicio de endocrinología privado una semana después, encontrándose en buen estado general, afebril, sin evidencia

## Neutropenia severa inducida por propiltiuracilo/ Jiménez-Montero y Cartín-Caballero

de faringitis ni adenopatías. Su peso era de 60 kg, estatura 159 cm, presión arterial sentada 100/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 120 latidos/min. Tenía un bocio difuso grado II, sus manos estaban calientes y con ligero temblor, los reflejos osteotendinosos estaban aumentados y presentaba edema pretibial. En ese momento el TSH estaba en 0,001 uIU/mL, la tiroxina libre en 1,59 ng/d y la triiodotironina en 8,24 pg/mL (2-2,4). Las pruebas de función renal y hepática estaban normales. La centillografía de tiroides mostró un bocio difuso mediano, con índice de atrapamiento de tecnecio en el 14,9% (rango normal 0,24% - 3,34%). La paciente fue tratada con betabloqueadores y se programó para tratamiento con radioyodo en un plazo de dos semanas. Sin embargo, la paciente decidió continuar con el PTU a la dosis prescrita previamente, y una semana después de reiniciarlo presentó de nuevo fiebre, odinofagia y cefalea. Se le indicó por teléfono que suspendiera inmediatamente el PTU; se solicitó hemograma completo y fue atendida otra vez. Presentaba hipertiroidismo leve, la presión arterial estaba normal, no había evidencia de faringitis y estaba afebril. El hemograma mostró severa neutropenia y anemia leve (Cuadro 1). La paciente continuó control ambulatorio, indicándole permanecer en su casa, evitar contacto con otras personas y reportar cualquier cambio en su estado general. Dos semanas después recibió 15 mCi of I131. Un mes después del tratamiento con radioyodo la paciente presentó resolución gradual del hipertiroidismo clínico y a los dos meses cursaba hipotiroidismo leve con TSH de 6,87, el cual fue tratado con levotiroxina. Es de notar que se observó normalización del recuento de glóbulos rojos y de

células blancas en forma gradual, en un periodo de dos meses de observación, como se ilustra en el Cuadro 1.

## Discusión

Esta paciente con hipertiroidismo por enfermedad de Graves tratada con PTU, presentó dos meses después de iniciado el tratamiento, infección de vías respiratorias altas, y fue evaluada por un médico general quien señaló la posibilidad de que se tratara de un efecto adverso al PTU. Pocos días después de la segunda exposición a este fármaco, presentó recurrencia de los síntomas faríngeos, fiebre, neutropenia severa y anemia leve. En la evolución de esta paciente, se presentó en dos ocasiones separadas manifestaciones clínicas de infección orofaríngea después de haber recibido PTU. En la primera no se realizó hemograma, pero en la segunda, que ocurrió una semana después de la segunda exposición al PTU, se documentó severa neutropenia y anemia. La observación clínica durante las siguientes semanas sin PTU mostró una recuperación gradual de los índices hematológicos, hasta su completa recuperación. Por lo tanto, es altamente probable que las alteraciones hemagológicas que la paciente presentó se asociaran al PTU, similar a reportes previos descritos en la bibliografía científica.<sup>4,6</sup>

La agranulocitosis se ha reportado en el 0,2% al 0,5% de los pacientes que reciben ATT,<sup>5,6</sup> y en algunos estudios la agranulocitosis se observó más comúnmente en pacientes

Variable	Basal	1 semana	2 semana	3 semana	1 mes	2 mes
Hemoglobina (g/dL)	11,2	11,0	13,0	12,5	13,4	14,3
Hematocrito (%)	33,1	32,2	38,8	37,4	40,5	42,2
Eritrocitos mill/mm <sup>3</sup>	4,05		4,81	4,64	5,02	5,2
Número absoluto						
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	2900	2800	4200	4200	4800	5900
Granulocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	0,1	0,3	1,5	0,9	3,1	4,1
Linfocitos	2,44	1,88	2,4	3,1	1,2	1,0
Monocitos miles/ml	0,40	0,55	0,3	0,2	0,4	0,4
Eosinófilos	0,00	0,11	0,04	0,04	0,19	0,4
Basófilos	0	0	0	0	0	0
Porcentaje						
Granulocitos (%)	0,1	10,3	35	21	64	69,2
Linfocitos (%)	82,0	66,4	57	73	24	17,2
Monocitos (%)	15,0	19,4	7	5	8	6,7
Eosinófilos (%)	0	3,9	1	1	4	6,2
Basófilos	0	0	0	0	0	0
Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	251 000		289 00	285 000	237 000	283 000

mayores expuestos a metimazol a dosis >40 mg/día.<sup>6,7</sup> A diferencia del metimazole, el riesgo de agranulocitosis asociada al PTU parece ser dosis dependiente.<sup>6-7</sup> Sin embargo, en Japón se encontró que la agranulocitosis inducida por tiamida es independiente de la dosis, edad y duración del tratamiento o segunda exposición al medicamento.<sup>8</sup>

La neutropenia y agranulocitosis inducida por ATT es considerada una reacción idiosincrática. Se han reportado dos mecanismos básicos por los que las drogas causan neutropenia y agranulocitosis. Uno es por destrucción de neutrófilos mediada por anticuerpos inducidos por los ATT y, otro, vinculado a un efecto tóxico de la droga sobre los precursores de granulocitos en la médula ósea.<sup>4-7</sup> Las alteraciones hematológicas son potencialmente riesgosas y asociadas a procesos sépticos severos.<sup>9</sup> No obstante, no hay evidencia de que la agranulocitosis inducida por esos agentes impacte la mortalidad asociada por el uso de ATT. Afortunadamente, las alteraciones son reversibles en término de semanas a meses, como se evidenció en esta paciente durante el seguimiento estricto de su condición clínica y por medio de la evaluación secuencial de los hemogramas.

A pesar del uso extenso a nivel mundial de AAT, los efectos adversos de estos agentes sobre el sistema hematopoyético se consideran poco frecuentes. En Costa Rica, de febrero 2007 a noviembre 2016, se han reportado 36 casos de efectos adversos de propiltiuracilo, de los cuales 7 correspondieron a efectos adversos hematológicos (Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud 2017 comunicación personal). Existe controversia del valor que tiene el monitoreo del recuento de glóbulos blancos en pacientes que toman AAT.<sup>10</sup> Es por eso que se recomienda reportar al médico tratante sobre la presencia de manifestaciones orofaríngeas y fiebre, con el fin de realizar el hemograma.

## Referencias

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343-1421.
2. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; 364:542-550.
3. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, *et al.* Short-term effects of  $\beta$ -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 2012;51:2285-2290.
4. Johnston A, Uetrecht J. Current understanding of the mechanism of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:243-257.
5. Tamai H, Sudo T, Kimura A, Mukuta T, Matsubayashi S, Kuma k, *et al.* Association between the DRB1\*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Ann Intern Med* 1996;124:490-499.
6. Tamai H, Takaichi Y, Morita T, Komaki G, Matsubayashi S, Kuma k, *et al.* Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30:525-530.
7. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, *et al.* Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patients age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983;98:26-29.

8. Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, *et al.* Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more likely with a daily dose of 30 mg than with 15 mg. *Thyroid* 2009;19:559-563.
9. Sheng WH, Hung CC, Chen C, Fang CT, Hsieh SM, Chang SC, *et al.* Antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *Q J Med* 1999; 92:455-461.
10. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990;150:621-624.

## El uso de neumoperitoneo preoperatorio progresivo en el tratamiento de hernia gigante de la pared abdominal

### (The use of progressive preoperative pneumoperitoneum as treatment in giant abdominal wall hernia)

Esteban Mora-Segura<sup>1</sup>, Pablo Orellana-Soto<sup>1,2</sup>, Olga Vega-Sánchez<sup>3</sup> y Eduardo Moya-Sancho<sup>4</sup>

## Resumen

La cirugía para la corrección de las hernias ventrales gigantes, con pérdida de domicilio abdominal, representa un reto importante debido a la gran cantidad de comorbilidades potenciales. En esta patología se produce una migración de los órganos abdominales hacia el saco herniario; eventualmente, se atrofian los elementos de la pared y al tratar de retornarlos a su posición normal, se puede provocar múltiples efectos adversos en el paciente. Por eso, se debe realizar una cuidadosa planificación, preoperatoriamente. El uso de neumoperitoneo preoperatorio progresivo, permite una adaptación más adecuada desde el punto de vista fisiológico, tanto a nivel sistémico, como en la capacidad abdominal, para tolerar el retorno de los contenidos que han perdido su domicilio. Se presenta aquí el caso de una paciente femenina de 58 años, con una hernia ventral gigante con pérdida de domicilio abdominal, en cuyo manejo se utilizó la introducción preoperatoria progresiva de neumoperitoneo, descrita por primera vez por Goñi Moreno, en 1940.

Trabajo realizado en Unidad de Tejidos Blandos y Pared Abdominal, Cirugía General, Hospital México, San José, Costa Rica.

**Afiliación de los autores:** <sup>1</sup>Departamento de Cirugía, Hospital México, CCSS. <sup>2</sup>Postgrado de Cirugía General, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica. <sup>3</sup>Centro de Atención Integral en Salud, área de Desamparados, CCSS. <sup>4</sup>Departamento de Radiología, Hospital México, CCSS. ✉orepablo@gmail.com

ISSN 0001-6012/2018/60/1/46-50  
Acta Médica Costarricense, © 2018  
Colegio de Médicos y Cirujanos  
de Costa Rica