



Caso clínico

Pancitopenia

como forma de presentación de Enfermedad de Graves

Fernández Matías¹, Peña y Lillo Eleonora^{1,2}, Ticera Erica¹, Lavandaio Hugo^{1,2}, González Sofía¹, Marcucci Guillermo^{1,2}.

- 1- Servicio de Clínica Médica. Hospital Luis C. Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.
- 2- Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

Correo electrónico de contacto:matiasfernandez1504@gmail.com

Recibido: 17 de noviembre de 2019 - Aceptado: 04 de diciembre de 2019

RESUMEN

Las manifestaciones hematológicas asociadas a la Enfermedad de Graves son frecuentes. Sin embargo, no se suele observar pancitopenia y menos aún como forma de debut. Se presenta un caso de una mujer de 28 años con pancitopenia febril quien refiere como antecedentes palpitations, temblor, pérdida de peso, insomnio y diarrea de 1 año de evolución a quien se le diagnostica Enfermedad de Graves.

Introducción

La enfermedad de Graves es un desorden autoinmune y representa la causa más común de hipertiroidismo en áreas sin deficiencia de yodo, donde su prevalencia es alrededor del 0,5% y su incidencia es aproximadamente 21 cada 100.000 casos por año.^{1,2} Puede afectar a individuos de cualquier edad pero las mujeres entre los 40 y 60 años son las que más riesgo de padecer la enfermedad tienen.³ Los factores genéticos representan hasta el 80% del riesgo de padecer Enfermedad de Graves, mientras que el 20% restante queda representado por factores ambientales asociados como el tabaquismo, las hormonas sexuales, el embarazo, el estrés, las infecciones y la adecuada ingesta de yodo.

Pancytopenia as a form of presentation of Graves' Disease

ABSTRACT

Hematological manifestations associated with Graves' disease are frequent. However, pancytopenia is not usually observed and even less as a form of debut. We present a case of a 28-year-old woman with febrile pancytopenia associated with palpitations, tremor, weight loss, insomnia and diarrhea of 1-year evolution who is diagnosed with Graves' Disease.

La inmunopatogenia de la enfermedad es compleja pero los anticuerpos estimulantes contra el receptor de TSH (TRAb) son los principales responsables de la misma. Estos anticuerpos se unen al receptor de TSH en la superficie de las células foliculares, entre otras, y estimulan de forma continua y descontrolada la producción de hormona T3 y T4. Tanto la enfermedad de Graves como otras causas de tirotoxicosis se encuentran frecuentemente asociadas a citopenias.

Habitualmente suelen ser de intensidad leve y no tener demasiada expresión clínica. La anemia es la más comúnmente asociada, pero otras líneas celulares pueden afectarse; sin embargo

raramente se observa pancitopenia siendo secundaria al tratamiento con tiamidas

(metimazol, propiltiuracilo) en la mayoría de los casos.⁴

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 28 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, quien refiere episodio de faringoamigdalitis un mes previo a la consulta, por lo que recibió tratamiento antibiótico. Manifiesta 48hs previas a la internación fiebre de 38°C constatada por termometría, equivalentes febriles, odinofagia y astenia, por lo que se automedica con paracetamol y amoxicilina. Por persistir con dicha signo sintomatología consulta en hospital periférico, en donde se constata pancitopenia febril y se decide la derivación a nuestro nosocomio para diagnóstico y tratamiento.

Refiere como antecedente palpitaciones, pérdida de más de 10 kg con apetito conservado, temblor fino distal, diarrea e insomnio de conciliación de 1 año de evolución.

Examen físico: ingresa en regular estado general, con un índice de masa corporal de 21 kg/m², TA 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca: 127, frecuencia respiratoria: 20, Sat O₂ 96% T° 38°C; baile carotideo, soplo sistólico panfocal 2/6; piel caliente y aterciopelada, exudado amigdalino, adenopatías submaxilares y laterocervicales anteriores, menores a 2 cm, de consistencia elástica, móviles y dolorosas; bocio difuso, no doloroso, soplo tiroideo; hiperreflexia generalizada, temblor fino distal en reposo.

Exámenes complementarios: Hematocrito 31%, Hemoglobina 10 g/dL, VCM 78 fL, RDW 13,3%, Reticulocitos 0,8%, Leucocitos 2.680/mm³ (2/0/72/25/1/=), recuento absoluto de neutrófilos 53/mm³, Plaquetas 128.000/mm³; VSG 24 mm; en el frotis se observó discreta microcitosis e hipocromía con leucopenia, marcada neutropenia y plaquetopenia. Metabolismo de hierro: Ferritina

Discusión

Aunque las manifestaciones hematológicas no son las más frecuentes en el hipertiroidismo, éstas existen y pueden ser de magnitud importante, tal como se presentó en esta paciente.⁴ Si bien la anemia perniciosa con otras citopenias, podría asociarse en un 1-3% y formar parte de un síndrome poliglandular autoinmune tipo IV de la clasificación 2019, nos referiremos a las causas asociadas exclusivamente a la enfermedad tiroidea.⁵

273 ug/L (VR 1,81-274), Ferremia 36 ug/dL (33-193), Transferrina 113 mg/dL (200-360), Saturación de Transferrina 25%. El dosaje de ácido fólico y vitamina B12 se encontraban dentro de los valores de referencia. FAN negativo. Perfil hormonal tiroideo: TSH <0,005 uU/ml (VR:0,24-4,20) T4 17,3 ug/dl (VR:5,1-14,1), T3 4,9mmol/l (VR:1,3-3,10) y los anticuerpos Anti TPO 334 U/ml (0-34); Anti Tiroglobulina >4.000 U/ml (0-115); Ac anti Receptor de TSH (TRAb) 6,31 UI/L (<1,75). Serologías HIV, VDRL, HBV, HCV, CMV IgM, Toxoplasmosis IgG e IgM, HSV I y II IgM e IgG, HZV IgM e IgG, VEB IgM, Parvovirus IgM resultaron negativas, mientras que las serologías para VEB IgG y CMV IgG reactivas. Se realizaron hemocultivos y cultivo de hisopado de fauces resultando negativos. La ecografía tiroidea mostró una glándula aumentada de volumen, de márgenes definidos y ecoestructura marcadamente heterogénea a expensas de áreas parcheadas hipoecoicas sin evidencia de nódulos sólidos definidos, istmo tiroideo aumentado de tamaño, volumen total 26,5cc; el examen Doppler color reveló marcado aumento difuso de la vascularización glandular. Inicialmente recibió tratamiento antibiótico empírico y se indicó una dosis diaria de 300 ugr de factor estimulante de colonias. Al 4to día dichos tratamientos fueron suspendidos por la resolución de la neutropenia y los hallazgos de cultivos negativos. A partir de la confirmación diagnóstica de Enfermedad de Graves se inicia tratamiento específico inicialmente con yoduro de potasio, propranolol e hidrocortisona hasta la mejoría de la neutropenia, luego continuó con metimazol (20 mg por día), con buena evolución y sin repercusión hematológica en los controles iniciales.

La leucopenia en la enfermedad de Graves ha sido descrita en publicaciones tempranas desde 1907, y la frecuencia de neutropenia oscila entre 5 y 18%. También se reconoce que el tratamiento con radioyodo o propiltiouracilo, metimazol, revierte estas citopenias al normalizar la función tiroidea.⁶

Sólo la presencia de agranulocitosis se considera una contraindicación absoluta para el uso de tiamidas.

En estudios bioquímicos se comprobó que la hormona tiroidea disminuye los receptores de insulina y aumenta los receptores beta adrenérgicos en la superficie leucocitaria.⁴ La frecuencia de alteraciones hematológicas es: anemia (10-34%), leucopenia, principalmente neutropenia (15-30%), trombocitopenia (2-5%), pancitopenia (23 casos).⁶

El mecanismo de las citopenias no está aclarado totalmente e incluye al menos 2 vías: reducción de la hematopoyesis medular y aumento de la destrucción o secuestro de las células sanguíneas maduras. Aunque las hormonas tiroideas estimulan la eritropoyetina y la proliferación celular, coexiste también un consumo exagerado de hierro, ácido fólico y vitamina B12, que acorta la vida media de los elementos formes de la sangre.⁶ La granulopoyesis está limitada por una reserva medular reducida, además de encontrar evidencias de destrucción inmunomediada por anticuerpos antineutrófilos producidos por células CD4+ en una linfocitosis relativa. Se ha descrito una clara relación entre los niveles de hormonas tiroideas y la profundidad de la neutropenia. En estudios animales se ha comprobado también una mayor marginación de leucocitos por aumento de E-selectina que promueve la adhesión celular a la pared vascular. El tratamiento con corticoides disminuye el nivel de E-selectina.⁷

En cuanto a la fisiopatología de la plaquetopenia, se han detectado anticuerpos anti plaquetas en el suero de pacientes con enfermedad de Graves. El hiperesplenismo asociado en los pacientes con hipertiroidismo también contribuiría a la disminución de plaquetas y eritrocitos.⁸

La agranulocitosis (<500 NT/mm³) por tionamidas ocurre en 0.1-0.5% de pacientes tratados por enfermedad de Graves en forma idiosincrática. Una extensa serie de Japón a lo largo de 30 años, describe el desarrollo de agranulocitosis

producida por antitiroideos hasta en un 0.12% de los pacientes, dentro de los 90 días de tratamiento en la mayoría de ellos, en forma abrupta, y con una mortalidad de 4%.⁹ Los mecanismos descritos son inmunomediados o por toxicidad directa, en forma dosis dependiente. El riesgo es mayor con PTU que con MMI a dosis habituales, y la agranulocitosis es una contraindicación para el uso de tionamidas según las guías ATA 2016. El manejo requiere suspender el medicamento, buscar otro tratamiento alternativo, uso de corticoides y factores estimulantes de colonias. El yoduro de potasio es un tratamiento alternativo válido para los pacientes que no pueden usar yodo radiactivo o cirugía en ese momento.¹⁰

Un interesante trabajo prospectivo de la Universidad de Newcastle muestra en 209 pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad de Graves entre 2010-2014, la aparición de neutropenia de novo en 14% de ellos (1 de cada 7), nuevamente proporcional al grado de hipertiroidismo. Todos los pacientes recuperaron su recuento de neutrófilos con el tratamiento con antitiroideos al alcanzar el eutiroidismo, nuevamente en relación a su nivel hormonal. Hay que resaltar que en general es una neutropenia leve cercana a 1500 NT/mm³, lo cual permite una mayor expectativa hacia el tratamiento antitiroideo.¹¹

Las guías no encuentran el nivel de evidencia suficiente, pero es de buena práctica, medir el nivel de leucocitos y neutrófilos antes de iniciar cualquier tratamiento y en cada control de laboratorio en el seguimiento de la enfermedad de Graves. Tampoco hay referencias al manejo de la neutropenia de novo, pero con base en los mecanismos propuestos inmune y medular, también es lícito el uso de corticoides y factores estimulantes de colonias para lograr su recuperación.

Conflictos de interés: Los autores del trabajo no presentan conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Brent, G. A. Clinical practice. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2594–2605.
2. Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005. *Clin. Endocrinol* 2013; 78: 768–76.
3. Weetman, A. P. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1236–48.
4. Ford H.C., Carter J.M. The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of

-
- erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. *Postgrad Med J* 1988; 64: 735-42.
5. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune Polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10): 4769–82.
 6. Laurence Pincet and François Gorostidi. Graves Disease Causing Pancytopenia: Case Report and Literature Review. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 2018; 11: 1–4.
 7. Hegazi MO, Almansour A, Nawara A. Graves' disease with severe neutropenia: Any clues? *Clin Endocrinol* 2017; 87(4): 408-9.
 8. Vishnu Vardhan Garla, Sohail Abdul Salim, Licy L Yanes-Cardozo. Pancytopenia: a rare complication of Graves' disease. *BMJ Case Rep.* 2018; bcr-2017-223887.
 9. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 Cases of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis Over 30 Years in Japan. *Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4776–83.
 10. 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 (10): 1343-1421.
 11. Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, Fretwell T, Summerfield GP, Razvi S. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 2016; 85(6): 949-53.