



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^{ra} Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Publicación Original

Pancitopenia en un paciente con Enfermedad de Graves: reporte de un caso y revisión de las manifestaciones hematológicas del hipertiroidismo

Godoy, María Victoria; Ruiz, Gustavo; Gabriel, Angel; Lovesio Carlos

Servicio de Clínica Médica. Sanatorio Parque. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Introducción: La Enfermedad de Graves es una enfermedad de origen autoinmune que puede asociarse a varios desórdenes hematológicos, siendo lo más frecuente la afectación de una única línea celular. Habitualmente suelen ser de intensidad leve y no tener demasiada expresión clínica. La pancitopenia como manifestación de esta enfermedad es una situación rara siendo secundaria al tratamiento con tiamidas (metimazol, propiltiouracilo) en la mayoría de los casos.

Caso Clínico:

Mujer de 44 años que consulta por astenia de 3 meses de evolución. Antecedentes: Enfermedad de Graves (EG) sin tratamiento hace 15 años. EF: taquicardia (irregular); palidez generalizada; exoftalmía bilateral (foto 1); bocio palpable (foto 2), soplo sobre la región tiroidea.

Laboratorio: Hematocrito 17%; Leucocitos 2.900/mm³ Plaquetas 33.000/mm³; Bilirrubina total 3,4mg/dl (directa 1,5 mg/dl); Glucemia 95 mg/dl; Urea 25 mg/dl; LDH 3.335U/l; GOT 73 U/l; GPT 26 U/l. TSH 0.01uUI/l, T4L 5 ng/l. Serología VIH, VHB, VHC, VDRL negativos. FAN y FR (-); Ac anticardiolipina 18 UMPL/ml; Ac antitiroglobulina negativo; Ac antitiroperoxidasa (+). Folemia 8,4 ng/ml; vitamina B12 sérica 225 pg/ml. Extendido de sangre periférica: anisocitosis con algunos macroovalocitos; tipocromía; algunos neutrófilos polisegmentados.

ECG: Fibrilación auricular.

Radiografía de tórax normal; Ecografía Abdominal: normal; Ecografía de glándula tiroides: glándula tiroides aumentada de tamaño generalizada. Centellografía tiroidea: Captación en la 1^{ra} hora 69%, a la 2^{da} hora 95%.

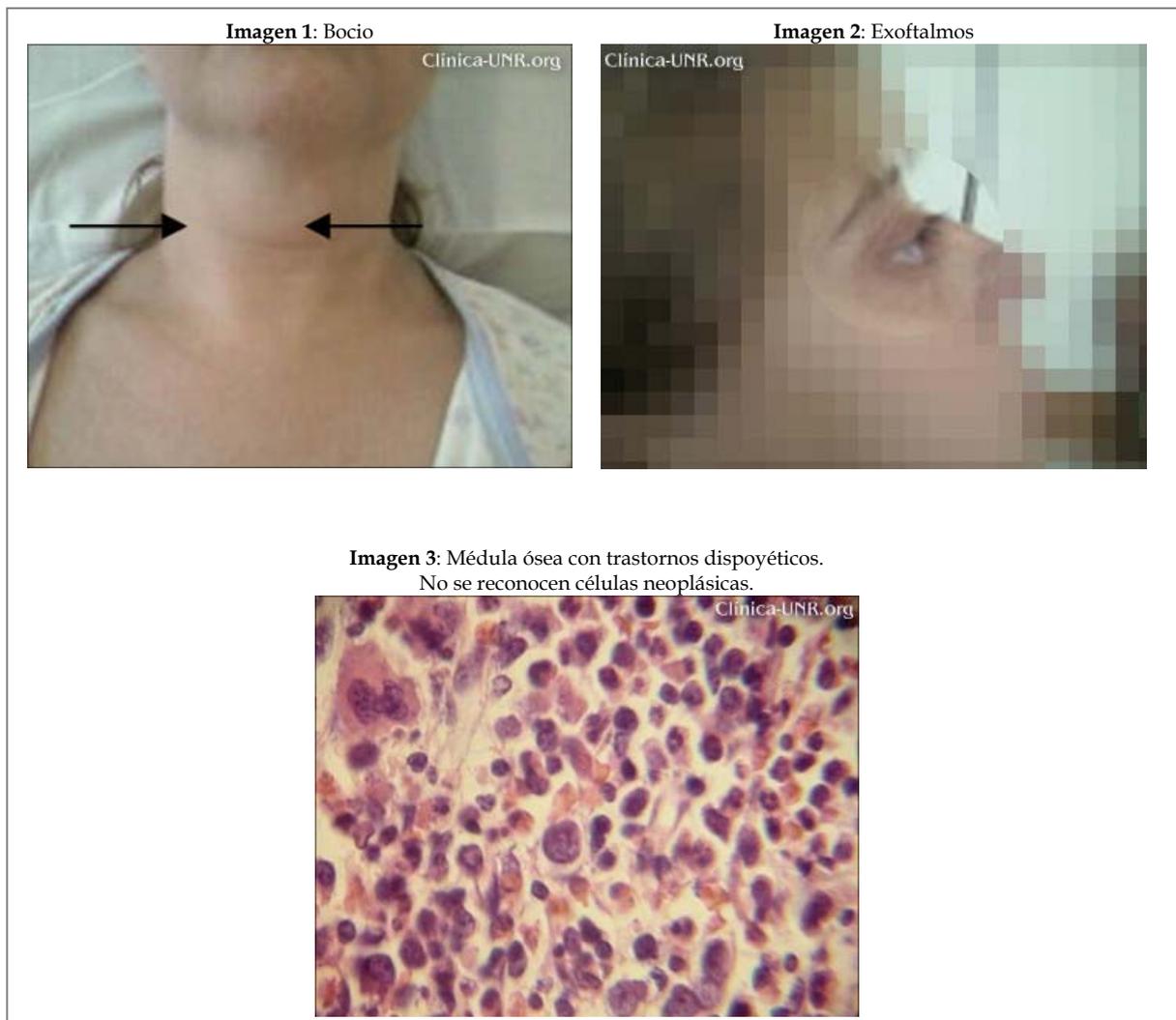
Biopsia de médula ósea (BMO): paro madurativo mieloide y abundante cantidad de megaloblastos (trastornos displásicos); no se reconocen células neoplásicas. Inmunotipificación por citometría de flujo de BMO: mononucleares inmunofenotípicamente normales.

Evolución: inicia propanolol, ácido fólico, vitamina B12 y yodo radioactivo presentando buena evolución clínica y hematológica luego de 90 días (Hto 32%; GB 8.700/mm³ Plaq 120.000/mm³).

Discusión:

La Enfermedad de Graves (EG) es un síndrome caracterizado por hipertiroidismo, bocio, oftalmopatía (u orbitopatía) y ocasionalmente mixedema pretibial (1). Su expresión clínica depende de la combinación de dos fenómenos fisiopatológicos: sobreproducción de hormonas tiroideas (tirotoxicosis) y fenómenos autoinmunes (bocio, oftalmopatía y mixedema pretibial) (1). Ambas situaciones pueden producir alteraciones a nivel hematológico.

Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno en casi todos los tejidos metabólicamente activos y promueven la utilización de glucosa, lípidos y aminoácidos. Prácticamente, no hay célula en el organismo que escape a su influencia y cuando la tasa metabólica aumenta, como ocurre en el hipertiroidismo, también lo hacen las necesidades vitamínicas y de otros factores necesarios para la hematopoyesis adecuada (por ejemplo, hierro). En esta situación, las deficiencias relativas de ácido fólico, vitamina B12 y hierro suelen ser las responsables de los trastornos hematológicos presentes, aunque rara vez tienen expresión clínica significativa (2,3,4,5).



El segundo mecanismo involucrado en los trastornos hematológicos asociados a la EG es el inmunológico. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes de la tiroides (Tiroiditis de Hashimoto e Hipotiroidismo Idiopático), en la EG existe una hiperreactividad inmunológica contra antígenos específicos de la glándula. Un factor desencadenante en pacientes genéticamente predispuestos, da lugar a la producción de interferón gamma por linfocitos T, que induce la expresión de HLA de clase II en las células foliculares que expresan autoantígenos a los linfocitos T colaboradores iniciándose la respuesta inmunitaria (6).

Si bien la infiltración linfoide es la principal fuente de producción de autoanticuerpos responsables del bocio y de la tirotoxicosis, en mayor o menor medida existen otros orígenes (ganglios cervicales y médula ósea) (7). En este contexto, los pacientes pueden desarrollar otros autoanticuerpos "órgano específico" resultando en la asociación de patologías autoinmunes. Es así esperable el hallazgo de patologías hematológicas claramente autoinmunes como Anemia Perniciosa (AP) y Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) asociadas a la EG (8).

Se han publicado otras patologías autoinmunes que pueden encontrarse en asociación con el Graves y que tienen repercusión hematológica importante. Ejemplos de esta situación son el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la Enfermedad Celíaca (8,9,10). Esta asociación de enfermedades autoinmunes debe considerarse en un paciente con EG y alteraciones hematológicas importante ya que las medidas terapéuticas son muy distintas.

La eritropoyesis normal requiere proteínas y hierro para la síntesis de hemoglobina, factor intrínseco y vitamina B12 para la maduración completa del eritrocito y ácido fólico que interviene en la síntesis de ácido desoxirribonucleico, entre otros factores. Si bien las hormonas tiroideas estimulan la producción de eritrocitos por medio del aumento de eritropoyetina y estimulación directa de las células madres pudiendo existir poliglobulia, en la tirotoxicosis, el aumento de la tasa metabólica presente se asocia a una deficiencia relativa de los factores mencionados siendo la anemia un hallazgo común (11).

La anemia, que puede ser microcítica, normocítica o macrocítica según el mecanismo fisiopatológico predominante, está presente en el 12% - 34% de los

casos y habitualmente se deben a los déficit ya mencionados (2,3,5,8). Otros mecanismos descriptos son la disminución de la vida media de los eritrocitos secundaria a hipertrofia del sistema reticuloendotelial, la hematopoyesis ineficaz y la anemia hemolítica (8). En estas últimas circunstancias puede haber bicitopenias siendo extremadamente rara la disminución concomitante de las tres series (8,12).

En la serie blanca, el hallazgo más común es la alteración de la fórmula leucocitaria con linfomonocitosis y neutropenia relativa (8). La presencia de leucopenia y neutropenia han sido descriptas en un 14 a 32% y habitualmente va asociado a la alteración de otras series (13). En estos casos, los mecanismos involucrados son la deficiencia relativa de vitamina B12 y/o ácido fólico y la asociación con AP (3,14). La detección de anticuerpos antineutrófilos en pacientes con EG y neutropenia que resuelven con el tratamiento de la enfermedad hace suponer que existen mecanismos autoinmunes involucrados (8,15,16).

La neutropenia por drogas antitiroideas es una complicación temible del tratamiento y suele aparecer dentro de los primeros 3 meses del mismo, si bien hay casos descriptos luego de varios años. La incidencia es del 0.37 y 0.33 % para el propiltiouracilo y metimazol respectivamente (17,18,19).

La plaquetopenia es un hallazgo común en la EG estando presente en un 35 % de los casos. Habitualmente es leve y se involucran mecanismos inmunológicos (presencia de anticuerpos antiplaquetarios) y/o disminución de la vida media plaquetaria secundario a hipertrofia reticuloendotelial (8,20). Estos casos suelen ser reversibles con el tratamiento antitiroideo (8,20,21,22,23). Plaquetopenia moderada y severa se han reportado requiriendo tratamiento idéntico al de la PTI (8,20,21,23).

Por último, la pancitopenia es una situación extremadamente poco común en el contexto de la EG (4,5,11-16,24-29). Solo existe pocas publicaciones de esta asociación en la literatura mundial, y la causa más común parece ser la propia actividad de la enfermedad (la mayoría de éstos resuelve con un tratamiento adecuado del estado hipertiroides).

Teniendo en cuenta esta premisa, probablemente la aparición de pancitopenia es secundaria al estado hipermetabólico que genera un trastorno hematopoyético secundario a la combinación de déficits relativos de vitamina B12, ácido fólico y de hierro. Al parecer también pueden estar involucrados mecanismos autoinmunes debido a la presencia de autoanticuerpos anti-plaquetarios y anti-granulocitos.

Debido a que la Enfermedad de Graves sabe asociarse a otras enfermedades autoinmunes que pueden presentarse con pancitopenia, como ser la Anemia Perniciosa y el LES, éstas deben ser tenidas en cuenta y descartarse rigurosamente (8,9,14,30).

El caso que presentamos es el de una paciente que se presentó con un síndrome anémico y un cuadro de hipertiroidismo florido asociado a pancitopenia que presentó recuperación hematológica luego de

alcanzado el eutiroidismo con yodorradioactivo. La paciente realizó también tratamiento suplementario con ácido fólico, vitamina B12 y hierro teniendo en cuenta que el estado hipertiroides. Como conclusión, no solo queremos destacar la rareza del cuadro sino también la necesidad de evaluar la función tiroidea en pacientes con pancitopenia sin causa clara.

Autores:

Godoy, María Victoria; Ruiz, Gustavo; Gabriel, Angel; Lovesio Carlos.

Servicio de Clínica Médica. Sanatorio Parque. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Recibido: 01/11/07

Aceptado: 24/11/07

Publicado *on line* el 24 de noviembre de 2007

Bibliografía

1. Weetman, AP. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000 Oct; 343:1236-1248.
2. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK 1975. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 40:211-220.
3. Macaron CI, Macaron ZG 1982 Increased serum ferritin levels. in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 96:617-618.
4. Ladwig P, Coles R, Fisher E, Spurrett B 1995 Thyrotoxicosis in pregnancy presenting as pancytopenia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 35:457-460.
5. Burns RW, Burns TW 1996 Pancytopenia due to vitamin B12 deficiency associated with Graves' disease. *Mo Med* 93:368-372.
6. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983;2:1115-9.
7. Weetman AP, McGregor AM, Wheeler MH, Hall R. Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 1984;56:330-6.
8. DeGroot, Leslie J. "Chapter 10. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis", sitio web "Thyroid Disease Manager" www.thyroidmanager.org (consulta: 28 de agosto de 2007).
9. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2002 Nov;12(11):977-88.
10. Nobili V, Liaskos C, Luigi G, Guidi R, Francalanci P, Marcellini M. Autoimmune Thyroiditis Associated with Autoimmune Hepatitis. *Thyroid*. Oct 2005, Vol. 15, No. 10: 1193-1195.
11. Takeshi Soeki, Yoshiyuki Tamura, Noriyasu Kondo, Hisanori Shinohara, Hideji Tanaka, Kanji Bando And Nobuo Fukuda. A Case of Thyrotoxicosis with Pancytopenia. *Endocrine Journal* 2001, 48 (3), 385-389.
12. Lima CS, Wittmann DE, Castro V, Tambascia MA, Lorand-Metze I, Saad ST, Costa FF Pancytopenia in untreated patients with graves' disease. *Thyroid*. 2006 Apr;16(4):403-409.
13. McCullagh EP, Dunlap JH 1931 The blood picture in hyperthyroidism and in hypothyroidism. *J Lab Clin Med* 17:1060-1070.

14. Fierro VS, Jr, JS Freeman, and P Maranzini. Graves' disease in association with pernicious anemia: report of a case and review of the literature. *J Am Osteopath Assoc*, Nov 1985; 85: 747.
15. Weitzman AS, Stossel TP, Harmon DC, Daniels G, Maloof F, Ridgway EC 1985 Antineutrophil antibodies in Graves' disease. Implications of thyrotropin binding to neutrophils. *J Clin Invest* 75:119-123.
16. Weitzman AS, Stossel TP, Harmon DC, Daniels G, Maloof F, Ridgway EC 1985 Antineutrophil antibodies in Graves' disease. Implications of thyrotropin binding to neutrophils. *J Clin Invest* 75:119-123.
17. Coopers DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905.
18. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459-62.
19. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:589-94.
20. Adrouny A, Sandler RM, Carmel R: Variable presentation of thrombocytopenia in Graves' disease. *Arch Intern Med* 142:1460-1464.
21. Sugimoto K, Sasaki M, Isobe Y, Tamayose K, Hieda M, Oshimi K. Improvement of idiopathic thrombocytopenic purpura by antithyroid therapy. *Eur J Haematol*. 2005;74(1):73-4.
22. Hofbauer LC, Spitzweg C, Schmauss S, Heufelder AE. Graves disease associated with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*. 12;157(9):1033-6.
23. Salgado Nevado V, Nieto Gámiz I, Fernández Sepúlveda S, Grilo Reina A. Idiopathic thrombocytopenic purpura and Graves disease: pathogenic questioning of a rare association. *An Med Interna*. 1998;15(9):509-10.
24. Kebapcilar L, Yeşil S, Bayraktar F, et al. Recovery from pancytopenia and liver dysfunction after administration of propylthiouracil for Graves' disease. *N Z Med J*. 2005 Aug 12;118(1220):U1615.
25. Shaw B, Mehta AB. Pancytopenia responding to treatment of hyperthyroidism: a clinical case and review of the literature. *Clin Lab Haematol*. 2002 Dec;24(6):385-7.
26. Soeki T, Tamura Y, Kondo N, Shinohara H, Tanaka H, Bando K, Fukuda N. A case of thyrotoxicosis with pancytopenia. *Endocr J*. 2001 Jun;48(3):385-9.
27. Macia M, Méndez M, Fernández J, Rivero A, Rios P. Severe pancytopenia associated with antithyroid drugs in a patient with Graves' disease and chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1997 Jan;47(1):69-70.
28. Burns RW, Burns TW. Pancytopenia due to vitamin B12 deficiency associated with Graves' disease. *Mo Med*. 1996 Jul;93(7):368-72.
29. Duquenne M, Lakomsky D, Humbert JC, Hadjadj S, Weryha G, Leclère J. Pancytopenia resolved by the treatment of hyperthyroidism. *Presse Med*. 1995 May 6-13;24(17):807-10.
30. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med*. 2000 Oct;17(10):749-51.