

# Anemia aplásica inducida por metimazol: presentación de caso

## Methimazole Induced Aplastic Anemia: Case Report

### Anemia aplásica inducida por metimazol: relato de caso

Juan David Orozco Burbano, MD internista<sup>1\*</sup>

Blanca Viviana Fajardo, MD patóloga<sup>1</sup>

Mario Ernesto Correa Correa, MD internista-hematoncólogo<sup>1</sup>

Elvia Nohelia Muñoz, MD patóloga<sup>1</sup>

Jesús Iván López Palechor, MD<sup>1</sup>

**Recibido:** 14 de junio de 2022 • **Aceptado:** 7 de noviembre de 2023

**Doi:** <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12105>

**Para citar este artículo:** Orozco Burbano JD, Fajardo BV, Correa Correa ME, Muñoz EM, López Palechor JI. Anemia aplásica inducida por metimazol: presentación de caso. Rev Cienc Salud. 2024;22(2):1-9. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12105>

## Resumen

**Introducción:** los medicamentos antitiroideos son una de las alternativas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Graves. Sin embargo, pueden generar efectos adversos severos poco frecuentes en el plano hematológico, como la anemia aplásica, la cual se ha asociado con altas dosis de estos medicamentos, aunque con reversión de esta afección ante el retiro del medicamento. **Descripción del caso:** mujer de 38 años con antecedente de enfermedad de Graves en tratamiento con metimazol, quien consultó por síntomas como epistaxis anterior de difícil control, petequias, astenia e hiporexia. Se documentó pancitopenia en el hemograma, con posterior hallazgo en biopsia de médula ósea de aplasia medular, sin respuesta ante el retiro del metimazol y soporte transfusional. Posteriormente, la paciente falleció. **Conclusión:** la presentación de aplasia medular asociada con metimazol es poco común y se relaciona con altas dosis de este medicamento. En la mayoría de casos, el retiro de este agente genera recuperación clínica y celular. No obstante, en algunos pacientes persiste el compromiso hematológico que va desde importantes repercusiones clínicas hasta

1 Universidad del Cauca (Colombia).

Juan David Orozco Burbano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7947-5196>

Blanca Viviana Fajardo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7515-6531>

Mario Ernesto Correa Correa, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2040-3301>

Elvia Nohelia Muñoz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-0209>

Jesús Iván López Palechor, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3450-9000>

\* Autor de correspondencia: [jdorozco@unicauca.edu.co](mailto:jdorozco@unicauca.edu.co)

desenlaces fatales. Por lo tanto, el presente caso busca hacer hincapié en la importancia de vigilar este efecto adverso ante el inicio de esta medicación.

**Palabras clave:** hipertirodismo; metimazol; anemia aplásica; antitiroideos.

## Abstract

*Introduction:* Antithyroid drugs are one of the therapeutic alternatives in the treatment of Graves' disease. However, it can generate severe but infrequent adverse effects at the hematological level, such as aplastic anemia, which has been associated with high doses of these drugs, although with reversal of this hematological condition when the drug is withdrawn. *Case description:* A 38-year-old woman with a history of Graves' disease treated with methimazole, who consults for symptoms such as anterior epistaxis, petechiae, asthenia, and hyporexia. Pancytopenia is documented in the blood count, with a subsequent finding of bone marrow aplasia in bone marrow biopsy, without response to withdrawal of Methimazole and transfusion support. The patient subsequently died. *Conclusion:* The methimazole-associated bone marrow aplasia is uncommon and it's associated with high doses of methimazole, in most cases withdrawal of methimazole leads to clinical and cellular recovery. However, in some patients hematological involvement persists with significant clinical repercussions up to fatal outcomes. Therefore, this case seeks to highlight the importance of monitoring for this adverse effect before starting this medication.

**Keywords:** Hyperthyroidism; methimazole; aplastic anemia; antithyroid agents.

## Resumo

*Introdução:* as drogas antitiroídicas são uma das alternativas terapêuticas no tratamento da doença de Graves. No entanto, pode causar efeitos adversos graves, mas infrequentes, no nível hematológico, como a anemia aplástica, que tem sido associada a altas doses desses medicamentos, embora com reversão desse quadro hematológico quando a droga é retirada. *Descrição do caso:* mulher de 38 anos com história de doença de Graves tratada com metimazol, que consultou por sintomas como epistaxe anterior de difícil controle, petéquias, astenia e hiporexia. A pancitopenia é documentada no hemograma, com achado posterior de aplasia da medula óssea na biópsia da medula óssea, sem resposta à retirada do metimazol e suporte transfusional. O doente faleceu posteriormente. *Conclusão:* a apresentação de aplasia da medula óssea associada ao metimazol é pouco frequente em associação com doses elevadas de metimazol. Na maioria dos casos, a retirada do metimazol conduz à recuperação clínica e celular. No entanto, em alguns doentes, o envolvimento hematológico persiste com repercussões clínicas significativas, podendo mesmo ocorrer desfechos fatais. Assim, o presente caso pretende realçar a importância da monitorização deste efeito adverso antes de iniciar esta medicação.

**Palavras-chave:** hipertireoidismo; metimazol; anemia aplástica; antitireoidianos.

## Introducción

El hipertirodismo es una patología caracterizada por un aumento de la secreción de hormona tiroidea (TSH) (1). Una de las etiologías más frecuentes es la enfermedad de Graves, caracterizada por la presencia de anticuerpos autorreactivos contra el receptor de TSH (2). Los agentes antitiroideos disponibles para el tratamiento de esta afección son las tionamidas, dentro de las cuales está el metimazol (MMI) y el propiltiouracilo (PTU). Se prefiere el uso de MMI sobre el PTU, debido a su vida media biológica (3-5 h vs. 1-2 h) y un menor riesgo de efectos adversos (3).

Los efectos adversos asociados con las tionamidas pueden ser desde leves (por ejemplo, exantema, urticaria y artralgia) hasta efectos poco frecuentes pero severos (como la agranulocitosis y la anemia aplásica [AA]). Esta última se ha vinculado con un riesgo muy bajo de presentación dado por su uso: hasta <0.1 % de las condiciones hematológicas relacionadas con tionamidas (4,5). El mecanismo por el cual MMI produce AA se ha conectado con diferentes condiciones, incluyendo factores inmunológicos, genéticos o a la toxicidad *per se* del MMI (6).

Sin embargo, su tratamiento consiste en soporte transfusional y retiro de la tionamida con un pronóstico favorable (6). Sin embargo, pocos son los casos descritos donde persiste la AA con desenlaces negativos, situación que motiva a presentar el siguiente caso clínico.

## Presentación de caso

El caso corresponde a una mujer de 38 años, de etnia mestiza, procedente de una zona rural, con antecedente relevante de enfermedad de Graves diagnosticada 4 meses atrás, previo a su ingreso, en seguimiento y manejo ambulatorio por endocrinología con 15 mg diarios de metimazol y adecuada adherencia. La paciente negaba otros antecedentes personales o familiares de importancia. Consultó por un cuadro clínico de 3 semanas de evolución, consistente en epistaxis anterior asociada con petequias, astenia e hiporexia, por lo cual acudió a urgencias de otra institución, por la sintomatología referida, donde documentaron: leucocitos 2300 cél./mm<sup>3</sup>, hemoglobina (Hb): 3.7 g/dl y plaquetas 5000 cél./mm<sup>3</sup>, reticulocitos 2 % y una TSH: 0.02 UI/ml con T4L: 1.82 ng/dl. Ante estos hallazgos, se transfundieron 2 unidades de glóbulos rojos y una dosis de factor estimulante de colonias con la suspensión del MMI. Por falta de disponibilidad de hematología en esa institución, fue derivada para valoración por el área de hematología dos días posteriores a su ingreso.

En nuestra institución presentaba signos vitales estables con hallazgos positivos en el examen físico de palidez mucocutánea y presencia de petequias de predominio en las extremidades inferiores, sin otros hallazgos relevantes. Dentro de los laboratorios de ingreso, se destacó la presencia de pancitopenia, con otras pruebas negativas (tabla 1).

Tabla 1. Laboratorios de ingreso de la paciente

	Valores documentados en la paciente	Valores de referencia
<b>Hemograma</b>		
Leucocitos (cél./mm <sup>3</sup> )	3180	4500-11 000
Neutrófilos (cél./mm <sup>3</sup> )	1160	1500-7000
Linfocitos (cél./mm <sup>3</sup> )	1500	1500-4000
Hemoglobina (g/dl)	8.10	12-16
Hematocrito (%)	21.6	38-48
Velocidad de conducción media (fl)	87.8	80-96
Amplitud de distribución eritrocítica (%)	15.6	11-15
Reticulocitos (%)	0.9	<2
Plaquetas (cél./mm <sup>3</sup> )	69 000	150 000-450 000
vih	No reactivo	
Antígeno de superficie hepatitis B	Negativo	
Anticuerpos virus hepatitis C	0.04	>1 reactivo

Por su historia de uso de MMI y sospecha de AA, se le realizó una biopsia y aspirado de médula ósea con documentación en la citometría de flujo y mielograma de disminución de todas las líneas celulares dado por neutrófilos: 2.3%, linfocitos B: 2.2% politípicos y linfocitos T: 2.5%, sugestivos de AA (figuras 1 y 2). Al quinto día de hospitalización, se recibió el resultado de la biopsia de médula ósea con hallazgos morfológicos indicativos de AA.

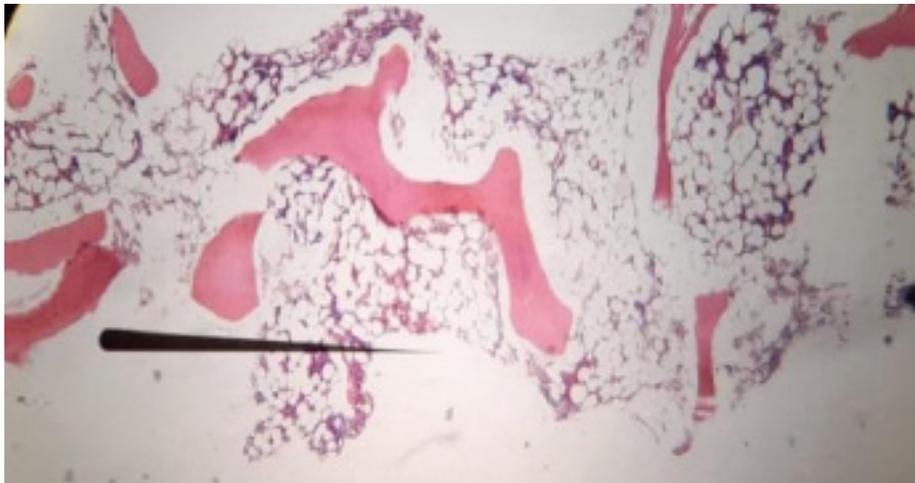
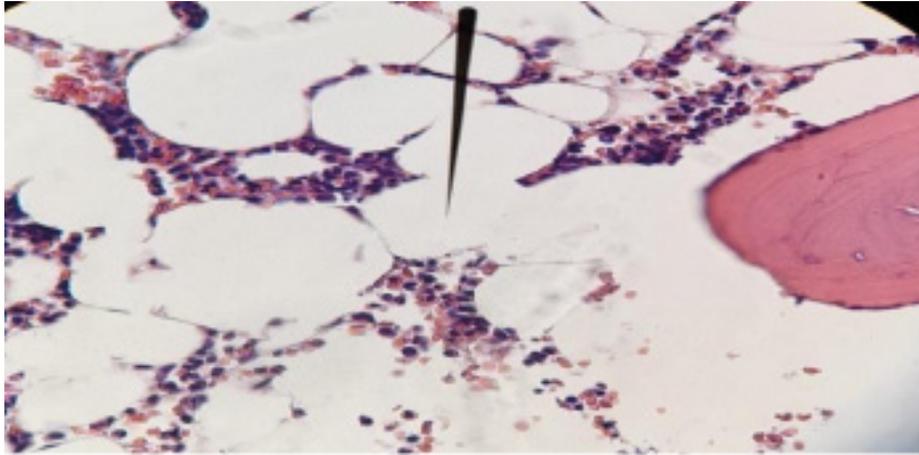


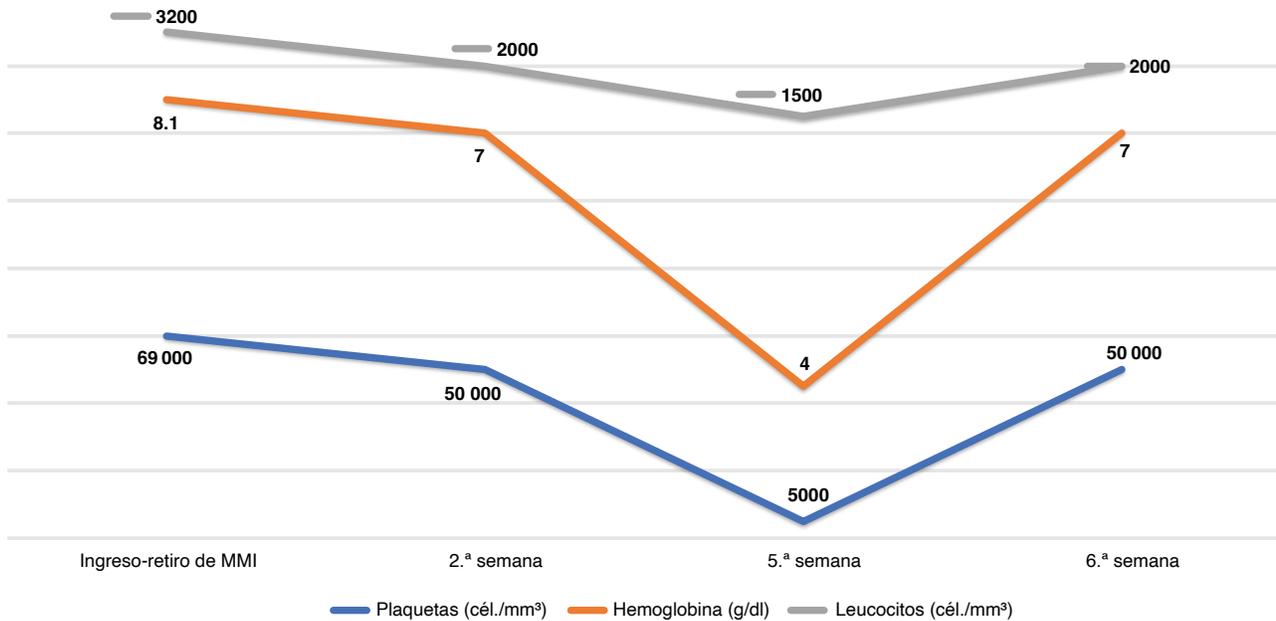
Figura 1. Coloración hematoxilina-eosina de la médula ósea en 4X. Espacios trabeculares con aproximadamente un 10 % de celularidad



**Figura 2.** Coloración hematoxilina-eosina de la médula ósea en 40X. Baja representación de línea mieloeritroide, presencia de menos de un megacariocito por campo de gran aumento. No se observan células tumorales

La paciente continuó en observación clínica y vigilancia después de retirar el MMI; pero sin mejoría en el conteo celular durante más de 8 días. Por ello requirió soporte transfusional de glóbulos rojos y aféresis de plaquetas. Durante la segunda semana de vigilancia, las cantidades de plaquetas se mantuvieron por encima de  $>50\,000$  cél./ $\text{mm}^3$ , por lo cual se planteó seguimiento y control ambulatorio prioritario. Sin embargo, a los 22 días del alta, consultó nuevamente por un cuadro de 8 días, dado por persistencia de la astenia y las petequias, con documentación en hemograma de control de leucocitos:  $2090$  cél./ $\text{mm}^3$ ; neutrófilos:  $380$  cél./ $\text{mm}^3$ ; Hb:  $4.0$  g/dl, y plaquetas  $5000$  cél./ $\text{mm}^3$ , a pesar de haber completado 5 semanas de suspensión del MMI. Se solicitó nueva biopsia y aspirado de médula ósea en el sitio contralateral a la primera biopsia, con hallazgos sugestivos de persistencia de cambios aplásicos (figura 3).

Por lo anterior, se mantuvo bajo vigilancia clínica y se continuó con soporte transfusional. A los 2 días se le da egreso con plaquetas  $>50\,000$  cél./ $\text{mm}^3$  y se cita en una semana para inicio de tratamiento inmunosupresor con inmunoglobulina antitimocítica, ciclosporina y prednisolona. Sin embargo, antes de iniciar el manejo, presentó complicaciones hemorrágicas gastrointestinales e infecciosas. Fue valorada en una institución externa donde falleció, desafortunadamente.



**Figura 3.** Comportamiento de las líneas celulares durante historia de la enfermedad de la paciente

## Discusión

Se sabe que las tionamidas son los agentes de elección en pacientes con enfermedad de Graves; sin embargo, estos pueden causar afectación en el sistema hematopoyético, ya sea en una o en todas las líneas celulares (4). La presentación de AA asociada con MMI es extremadamente rara y la mayoría son presentaciones de casos. En una cohorte de pacientes con enfermedad de Graves, 55 presentaron afectación hematológica, de los cuales solo 2 desarrollaron AA, esto asociado con un pobre pronóstico (7). Esta condición es más frecuente en el género femenino entre los 100 y los 150 días posteriores al inicio de las tionamidas, factor que coincide con el momento de presentación de las AA en nuestra paciente (7,8).

El mecanismo por el cual se presenta la AA se ha vinculado con diversas condiciones multifactoriales. Entre ellas, la parte genética e inmune tienen una probable mayor correlación. Los polimorfismos específicos de los genotipos HLA desempeñan un papel crucial en diversas reacciones asociadas con medicamentos (RAM). Se han asociado alteraciones en los alelos HLA-B 27:05 y 38:02 y en HLA-DRB1 08:03, que podrían favorecer reacciones mediadas por células T contra la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas pluripotentes en la médula ósea ante los metabolitos oxidativos de las tionamidas (9). La parte inmunológica toma fuerza actualmente como el mecanismo asociado a AA y tionamidas, dada la frecuente relación con anemia hemolítica y síndromes parecidos al lupus en pacientes manejados con estos medicamentos (10).

Dentro del estudio de las etiologías, se descartaron otras causas que pudieran explicar la presencia de AA, entre ellas las infecciosas. No se tomaron pruebas inmunológicas, por la historia negativa de síntomas asociados con una probable enfermedad autoinmune; además, la paciente no tenía historia de radiación o quimioterapia u otro agente causal. Se aplicó el algoritmo de Naranjo para evaluar el nexo de RAM con el MMI con una puntuación de 5 (5-8 puntos: reacción asociada con un medicamento probable).

La mayoría de casos de AA se han relacionado con dosis altas de MMI (>40 mg) (3,11). Aunque la paciente venía recibiendo solo 15 mg de MMI, cabe destacar que se han notificado casos de AA con dosis menores de 40 mg/día de MMI (12). En la mayoría de los pacientes, el pronóstico de la AA es favorable, con una supervivencia estimada >70%, junto con una recuperación celular y clínica entre 2 y 5 semanas con la suspensión de MMI y terapia inmunosupresora (12). Hay reportes actuales en los que la AA persiste a pesar de retirar el MMI (7), con posteriores desenlaces fatales, como el caso presentado.

## Conclusión

Son pocos los casos de AA asociados con MMI, de ahí que este sea un caso relevante, por la mala respuesta ante el retiro del medicamento y la mortalidad asociada. Aunque el desarrollo de este efecto adverso es inferior al 0.1%, es importante mencionar que se debe tener en cuenta esta condición hematológica vigilando de manera periódica al paciente, evitando dosis altas de MMI y el uso concomitante de otros agentes mielosupresores. Indiscutiblemente, el manejo de esta condición será la retirada del MMI, soporte transfusional y terapia inmunosupresora.

## Contribución de los autores

Juan David Orozco Burbano: realización de manuscrito; Blanca Viviana Fajardo: reporte y descripción, toma de fotografías de placas de aspirado y biopsia de médula ósea. Mario Ernesto Correa Correa: revisión y ajustes del manuscrito. Elvia Nohelia Muñoz: reporte y descripción, toma de fotografías de placas de aspirado y biopsia de médula ósea. Jesús Iván López Palechor: recolección de datos y consentimiento informado de la paciente.

## Aspectos éticos

Para la realización y presentación de este caso se obtuvo el consentimiento informado previo de la paciente, explicando claramente la confidencialidad y protección de sus datos. Posteriormente, firmó y aceptó la socialización de su caso clínico antes de fallecer.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen posibles conflictos de intereses con respecto a la autoría o publicación de este artículo.

## Referencias

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
3. Andrès E, Lorenzo-Villalba N, Mourot-Cottet R, Maloisel F, Tebacher M, Gottenberg J-E, et al. Severe neutropenia and agranulocytosis related to antithyroid drugs: a study of 30 cases managed in a single reference center. *Medicines (Basel)*. 2020;7(3):15. <https://doi.org/10.3390/medicines7030015>
4. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3474-81. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030185>
5. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf*. 1996;15(1):53-63. <https://doi.org/10.2165/00002018-199615010-00004>
6. Cheng Y, Xia XY, Zhang W, Ren L, Tian CF, Liu D, et al. Clinical characteristics of anti-thyroid drug-induced aplastic anemia cases over the past 30 years. *Front Endocrinol*. 2023;14:1064723.
7. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):E49-53. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2221>
8. Thomas D, Moisidis A, Tsiakalos A, Alexandraki K, Syriou V, Kaltsas G. Antithyroid drug-induced aplastic anemia. *Thyroid*. 2008;18(10):1043-8. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0097>

9. Chen W, Chi C. Associations of HLA genotypes with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis of pharmacogenomics studies. *Brit J Clinical Pharma.* 2019;85(9):1878-87.
10. Biswas N, Ahn YH, Goldman JM, Schwartz JM. Aplastic anemia associated with antithyroid drugs. *Am J Med Sci.* 1991;301(3):190-4.
11. Tamai H, Mukuta T, Matsubayashi S, Fukata S, Komaki G, Kuma K, et al. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF). *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(5):1356-60. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.5.7521347>
12. Wijaya N, Ong-Ramos C. Methimazole-induced aplastic anemia with concomitant hepatitis in a young Filipina with Graves' disease. *J Asean Fed Endocr Soc.* 2019;34(1):99-102. <https://doi.org/10.15605/jafes.034.01.16>