

# Mucormicosis en un paciente con agranulocitosis secundaria a metimazol. Informe de un caso

Claudia Ramírez,<sup>a\*</sup> Alex Francisco Hernández,<sup>a</sup> Verna Méndez,<sup>a</sup> Silvia Trejo,<sup>a</sup> Roxana Contreras,<sup>b</sup> Ana Laura Espinosa de los Monteros,<sup>a</sup> Luz María Gómez<sup>c</sup> y Moisés Mercado<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Departamentos de Endocrinología, <sup>b</sup>Otorrinolaringología y <sup>c</sup>Patología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 25 de febrero de 2009

— Aceptado: 27 de febrero de 2009

## RESUMEN

*La agranulocitosis es una complicación poco frecuente de los medicamentos antitiroideos, se presenta en menos de 0.5% de los pacientes en los primeros meses de tratamiento. Se considera el efecto adverso más grave de estos medicamentos, ya que se puede complicar con infecciones severas con una tasa alta de mortalidad. La mucormicosis es una infección micótica severa observada en huéspedes inmunocomprometidos como pacientes con diabetes, neoplasias hematológicas o con tratamiento inmunosupresor; sin embargo, la asociación de mucormicosis con agranulocitosis por metimazol no se ha reseñado previamente. El objetivo de este informe es analizar el caso de una mujer con bocio tóxico difuso y agranulocitosis asociada a metimazol, quien desarrolló mucormicosis rinopalatina.*

### Palabras clave:

*Agranulocitosis, metimazol, mucormicosis*

## SUMMARY

*Agranulocytosis is a rare side effect of antithyroid drugs, it occurs in less than 0.5% of patients, usually during the first few months of treatment. It is considered to be the most serious adverse effect of these medications since it may be complicated by serious, life-threatening infections. Mucormycosis is a severe mycotic infection that usually develops in immunocompromised hosts, such as patients with diabetes mellitus, hematologic malignancies or immunosuppressive therapy. The association of mucormycosis with methimazole-induced agranulocytosis has not been previously described. The objective of this case presentation is to analyze the case of a woman with diffuse toxic goiter and methimazole-induced agranulocytosis who developed rhino-palatal mucormycosis.*

### Key words:

*Agranulocytosis, methimazole, mucormycosis*

## Introducción

La agranulocitosis, definida como una cuenta leucocitaria menor de  $500 \times 10^9$  células/L, es el efecto adverso más grave de los medicamentos antitiroideos.<sup>1</sup> Si bien su incidencia es muy baja (entre 0.2 y 0.5%) se asocia a elevada mortalidad,<sup>2</sup> debido a que los pacientes con agranulocitosis son susceptibles a variedad de infecciones bacterianas. También se presentan infecciones oportunistas cuando el paciente se encuentra inmunocomprometido por otras causas.<sup>3</sup>

Por su parte, la mucormicosis es una infección micótica severa que por lo general afecta a sujetos con algún grado de inmunosupresión, por ejemplo, pacientes con cetoacidosis diabética, usuarios de drogas intravenosas o pacientes trasplantados.<sup>4</sup> No se ha informado previamente un cuadro de mucormicosis en el contexto de agranulocitosis inducida por metimazol, por lo que se describe el siguiente caso clínico.

## Caso clínico

Mujer de 34 años de edad sin antecedentes personales de importancia, testigo de Jehová, quien acudió a valoración por hipertiroidismo severo y lesión destructiva, ulcerativa y necrótica en paladar duro.

Había gozado de buena salud hasta 10 meses previos a esa valoración, cuando desarrolló palpitations, pérdida de cabello, intolerancia al calor, pérdida de peso aproximada de 10 kg, disnea, diaforesis, hiperdefecación y temblor fino. En la valoración inicial en su comunidad, el perfil tiroideo mostró T4L de 23.48 ng/mL (normal de 0.9 a 1.9) y TSH de 0.016 mUI/L (normal de 0.4 a 4.0), por lo que se diagnosticó bocio tóxico difuso; se indicó tratamiento con 15 mg/día de metimazol, 20 mg/día de propranolol y 50 mg/día de prednisona, durante 20 días. Seis semanas después fue ingresada a otro hospital con fiebre no cuantificada, odinofagia, disfagia y disnea.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Moisés Mercado. Aristóteles 68, Col Polanco, Del. Miguel Hidalgo, 11560 México D. F., México. Tel. y fax: (55) 5281 3029; (55) 5281 3085. Correo electrónico: mmercadoa@yahoo.com; moisés.mercado@imss.gob.mx

**Cuadro I.** Estudios de laboratorio más importantes durante la evolución de la paciente

	Ingreso a hospital	Al inicio de rhEPO	Ingreso a nuestra unidad	Cirugía de debridación	Egreso de hospitalización
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	700	25 600	18 000	3100	5 600
Eritrocitos (× 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	3 460	2 390	3 190	2 780	3 040
Hemoglobina (g/dL)	9.02	6.25	10.2	8.3	9.0
Hematócrito (%)	26.7	18.1	31.1	25.2	27.6
VCM (μm <sup>3</sup> )	77	5.9	92.0	90.6	90.8
CMHC (%)	34	35	32.8	32.9	32.6
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	0.0	21 800	2 300	1 800	4 100
Linfocitos (mm <sup>3</sup> )	500	2 600	1 600	900	1000
Eosinófilos (mm <sup>3</sup> )	0.0	500	400	200	100
Monocitos (mm <sup>3</sup> )	100	800	600	0.0	400
Basófilos (mm <sup>3</sup> )	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	262 000	18 800	209 000	104 000	156 000
T4L (ng/dL)	> 3.2	> 6.0	3.49	4.17	1.82
TSH mUI/L	0.02	0.02	.015	0.09	0.038

rhEPO = eritropoyetina recombinante humana, VCM = volumen corpuscular medio, CMHC = concentración media de hemoglobina, T4L = T4 libre, TSH = hormona estimuladora de la tiroides.

Al examen físico se encontraba febril e hipotensa; se descubrió una úlcera en la mucosa nasal derecha de aproximadamente 0.5 cm de diámetro mayor. Los estudios iniciales revelaron agranulocitosis (cuenta de neutrófilos menor de  $200 \times 10^9$  células/L) y anemia microcítica. Se estableció el diagnóstico de agranulocitosis relacionada a tiamidas y se consideró la posibilidad de mucormicosis después de la toma de una biopsia de la lesión, que mostró presencia de hifas. Se suspendió el tratamiento con metimazol y prednisona y se inició anfotericina B.

La cuenta de neutrófilos se recuperó hasta niveles normales en el transcurso de las siguientes semanas, sin embargo, la paciente permanecía severamente anémica y se rehusó a recibir transfusiones sanguíneas, por lo que se le administró eritropoyetina recombinante. La cuenta plaquetaria también llegó a ser de 18 000, pero al igual que los neutrófilos se recuperó de manera espontánea (Cuadro I).

La paciente permaneció hospitalizada con aislamiento protector por aproximadamente un mes más; sin embargo, los signos y síntomas de tirotoxicosis empeoraron significativamente y la úlcera necrótica se extendió más allá del paladar duro (Figura 1). En ese momento fue transferida al Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se identificó hipotensión, taquicardia e hipertermia. No había exoftalmos evidente y los movimientos oculares eran normales. La piel se encontraba caliente y húmeda, en la tiroides se palpó un crecimiento difuso y simétrico de aproximadamente 90 g. No se encontraron adenopatías a ningún nivel. En las extremidades se observó temblor fino persistente y aumento en los reflejos osteotendinosos. Para ese momento, la cuenta de leucocitos se había recuperado por completo e incluso había leucocitosis con desviación a la izquierda. También se documentó bioquímicamente la presencia de tirotoxicosis (Cuadro I). La paciente fue tratada

con 40 mg de propranolol cada seis horas y dos días después recibió una dosis de 25 mCi de <sup>131</sup>I (925 MBq). A los cinco días de iniciado el tratamiento y una vez hemodinámicamente estable, fue sometida a resección quirúrgica extensa del tejido necrótico en el paladar, maxilar superior y huesos etmoidales (Figura 2).

La paciente desarrolló hipotiroidismo seis semanas después de recibir la dosis de yodo radiactivo. Actualmente se encuentra bajo tratamiento con 100 μg de levotiroxina por día, con niveles normales de hormonas tiroideas. Fue dada de alta dos semanas después de la cirugía, con control adecuado del proceso infeccioso. Un mes después se efectuó cirugía maxilofacial reconstructiva.



**Figura 1.** Úlcera necrótica que se extiende más allá del paladar duro.

## Resultados histopatológicos

El análisis histopatológico del tejido extirpado reveló trombos intravasculares formados por restos celulares y abundantes hifas no septadas, con ramificaciones irregulares en un fondo inflamatorio agudo y crónico, así como necrosis extensa, compatible con mucormicosis (Figura 3).

## Discusión

La agranulocitosis es una complicación rara de los medicamentos antitiroideos, con frecuencia similar para el metimazol y el propiltiouracilo, las tionamidas de mayor uso.<sup>5</sup> En una revisión sistemática reciente de agranulocitosis inducida por medicamentos distintos a la quimioterapia, 87 de 980 casos se relacionaron con tionamidas.<sup>6</sup> Generalmente la agranulocitosis se desarrolla de manera súbita, uno a tres meses después de iniciado el tratamiento y se informa una mortalidad mayor de 20%.<sup>5</sup>

Se trata generalmente de una reacción idiosincrásica, probablemente relacionada con un mecanismo autoinmune todavía no bien dilucidado. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de infección que se desarrolle asociada a la agranulocitosis. La faringitis bacteriana y tonsilitis se encuentran entre las infecciones más comunes informadas en este contexto.<sup>7,8</sup> De hecho, se considera que cualquier paciente con disfagia y fiebre durante el tiempo en que se encuentre bajo tratamiento con tionamidas, debe ser sometido a estudios para descartar agranulocitosis.<sup>3</sup>

Las infecciones pueden ocurrir en cualquier nivel, incluso se informan datos de choque séptico hasta en 35% de los pacientes.<sup>9</sup> Un tercio de los sujetos con diagnóstico de agranulocitosis inducida por tionamidas puede presentar fiebre sin que se localice un foco claro de infección. Los hemocultivos generalmente muestran desarrollo de gérmenes grampositivos (*Streptococcus pneumoniae* y *Staphylo-*

*coccus aureus*), aunque también son comunes las bacterias gramnegativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*).<sup>3</sup> En cuanto a las infecciones micóticas, solo se han aislado especies de *Candida*.<sup>8</sup>

La mucormicosis es una infección severa comúnmente asociada a desenlaces fatales. Está causada por hongos de la familia de los zigomicetos.<sup>10</sup> Raramente se han reportado casos de infección en pacientes inmunocompetentes.<sup>11</sup> Se diagnostica con más frecuencia en niños y adultos con factores de riesgo como inmunosupresión, estado postrasplante, tratamiento con desferoxamina, uso de drogas intravenosas o tratamiento con glucocorticoides por periodos prolongados.<sup>11,12</sup> Aunque la neutropenia relacionada a quimioterapia se ha asociado al desarrollo de mucormicosis,<sup>13</sup> el presente informe constituye el primero de una infección fúngica por zigomicetos como consecuencia del tratamiento con tionamidas.<sup>10,14,15</sup>

La paciente representó un reto terapéutico, ya que al estar contraindicado el uso de medicamentos antitiroideos, la única manera de controlar el hipertiroidismo severo era el uso de colestiramina para secuestrar la hormona tiroidea a nivel intestinal<sup>16</sup> y bloquear la circulación enterohepática de esta hormona, así como el uso de dosis altas de propranolol para disminuir los síntomas adrenérgicos. También se debió decidir entre tratamiento agudo con una dosis de yodo radiactivo o bloquear la función tiroidea con yodo lugol. La paciente ingresó severamente tirotóxica, casi al borde de una "tormenta tiroidea", lo que *per se* le confería elevado riesgo quirúrgico cardiovascular; por otra parte, al ser testigo de Jehová se negó a la transfusión. Por lo anterior se descartó la posibilidad de una tiroidectomía y se optó por el tratamiento con radioyodo.

Resulta interesante que a la paciente se le realizara una tomografía en su lugar de origen y se documentara el empleo de una cantidad no especificada de medio de contraste yodado, una semana antes de recibir la dosis de yodo radiactivo. Sin embargo, esto no alteró la captación del



**Figura 2.** Región nasal anterior, gingival y labial. Puede observarse destrucción ósea extensa, ausencia de piezas dentales y cartílago septal, así como fístula rinopalatina.



**Figura 3.** Trombo intravascular que consiste en residuos celulares y abundantes hifas no septadas con ramificaciones irregulares. Tinción con hematoxilina y eosina (100x).

radiofármaco, según se documentó en el rastreo posdosis, y la paciente desarrolló rápidamente hipotiroidismo.

Si bien la cirugía agresiva para eliminar el tejido necrótico es la única opción terapéutica efectiva para mucormicosis rinocerebral, la paciente no pudo ser sometida a desbridación quirúrgica hasta que el tratamiento médico redujo los niveles hormonales a niveles seguros. Realizar una cirugía tan extensa en una paciente séptica e hipertiroidea representaba en ese momento mayor riesgo que beneficio.

## Referencias

1. **Tajiri J, Noguchi S.** Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459-462.
2. **Young NS.** Agranulocytosis. *JAMA* 1994;271:935-938.
3. **Sheng WH, Hung CC, Chen YC, Fang CT, Hsie SM, Chang SC, et al.** Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *Q J Med* 1999;92:455-461.
4. **Freifeld A, Iwen P.** Zygomycosis. *Sem Resp Crit Care Med* 2004;25:221-231.
5. **Cooper D.** Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-917.
6. **Andersohn F, Konzen C, Garbe E.** Systematic review: agranulocytosis-induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657.
7. **Zambrana JT, Zambrana FF, Neto FR, Gonçalves AL, Zambrana FFT, Usibirobira J.** Agranulocitose e tonsilite associadas ao uso de metimazol. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71:374-377.
8. **Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Dufour P, Schlienger JL, Malosiel F.** Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. *Q J Med* 2001;94:423-428.
9. **Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Malosiel F.** Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006;17:529-535.
10. **Brown J.** Zygomycosis: An emerging fungal infection. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:2593-2596.
11. **Freifeld A, Iwen P.** Zygomycosis. *Seminat Respir Crit Care Med* 2004;25:221-231.
12. **Karant M, Taniere P, Barraclough J, Murray JA.** A rare presentation of zygomycosis (mucormycosis) and review of the literature. *J Clin Pathol* 2005;58:879-881.
13. **Talmi YP, Goldschmied-Reouven A, Bakon M, Barschack I, Wolf M, Horowitz Z, et al.** Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:22-31.
14. **Zaoutis T, Roilides E, Chiu C, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al.** Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:723-727.
15. **Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al.** Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-653.
16. **Mercado A. M, Mendoza ZV, Bautista OR, Espinosa de los Monteros AL.** Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3191-3193.