

## ***Vasculite Leucocitoclástica: Uma Rara Manifestação Associada ao Metimazol***

***Ricardo Rodrigues  
Paulo T. Jorge***

*Serviço de Endocrinologia e  
Metabologia do Hospital de Clínicas,  
Universidade Federal de Uberlândia,  
Uberlândia, MG*

*Recebido em 15/03/02  
Revisado em 12/07/02  
Aceito em 26/09/02*

### RESUMO

As tionamidas são drogas freqüentemente utilizadas no tratamento do hipertireoidismo da moléstia de Basedow Graves (MBG), tanto como terapia primária como para o preparo do paciente para cirurgia ou iodo radioativo. Reações adversas com o uso destas drogas ocorrem em cerca de 3 a 12 % dos pacientes, variando desde reações leves e freqüentes até quadros incomuns, graves e potencialmente fatais. Descrevemos o caso de uma paciente, com diagnóstico de hipertireoidismo por MBG, que após cerca de um mês de uso de metimazol, iniciou com poliartralgia acompanhada de lesões úlcero-necrotizantes em terço distal de membros inferiores que à avaliação laboratorial e histológica mostrou-se compatível com vasculite cutânea leucocitoclástica, padrão este encontrado nas vasculites por reação de hipersensibilidade. Após retirada da droga antitireoidiana e tratamento com prednisona a paciente evoluiu com regressão das lesões cutâneas sendo, então, encaminhada para terapia com iodo radioativo. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:716-719)

**Descritores:** Vasculite cutânea; Metimazol; Reações adversas; Drogas antitireoidianas; Hipertireoidismo

### ABSTRACT

#### **Leukocytoclastic Vasculitis Associated with Methimazole.**

Thionamides are drugs frequently used for the treatment of hyperthyroidism in Basedow-Graves' disease (BGD), both as primary therapy and for the preparation of patients undergoing surgery or radioiodine therapy. Adverse reactions related to these drugs affect 3-12% of patients, varying from minor and transient reactions, more frequently, to uncommon, severe and potentially fatal ones. We describe a patient diagnosed with hyperthyroidism due to BGD, who developed polyarthralgia followed by ulcer-necrotizing cutaneous lesions in the distal extremities of the legs, after use of methimazole for about a month, with laboratory and histologic evaluation compatible with cutaneous leukocytoclastic vasculitis, a pattern found in hypersensitivity vasculitis. After withdrawal of the anti-thyroid drug and following prednisone treatment, patient's skin lesions improved, with radioiodine therapy being performed thereafter. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:716-719)

**Keywords:** Cutaneous vasculitis; Methimazole; Adverse reactions; Anti-thyroid drugs; Hyperthyroidism

**A**S TIONAMIDAS (PROPILTIOURACIL, METIMAZOL e carbimazol) são drogas freqüentemente utilizadas no tratamento do hipertireoidismo da moléstia de Basedow Graves (MBG) como terapia primária ou no preparo do paciente para cirurgia ou iodo radioativo. Reações adversas ocorrem em cerca de 3 a 12% dos pacientes em uso destas drogas (1,2,6), variando

desde reações leves e frequentes (erupções cutâneas, prurido, intolerância gástrica, leucopenia e anemia) até quadros incomuns, graves e potencialmente fatais (agranulocitose, trombocitopenia, hepatite colestática, necrose hepatocelular, vasculites e síndrome *lupus-like*). Entre os efeitos colaterais mais graves, a agranulocitose é o mais freqüente, com incidência entre 0,1 e 1,2% (1,2,6,8), e pode ocorrer independente do tipo de tionamida utilizada, enquanto as outras reações adversas graves, como hepatites e vasculites tem sido relacionadas mais freqüentemente ao uso do propiltiouracil do que com o metimazol e o carbimazol. A vasculite, em específico, é considerada uma complicação muito rara com apenas um caso relacionado ao uso do metimazol descrito na literatura médica (4). Geralmente limita-se ao acometimento cutâneo, apresentando-se como lesões nodulares ou em placas em região acral, muitas vezes associadas a lesões bolhosas hemorrágicas que evoluem com necrose central. Pode eventualmente acometer diversos órgãos como pulmões e rins e ser potencialmente fatal. Complicações graves devem ser diagnosticadas precocemente, e exigem a descontinuidade do uso da droga para que ocorra uma evolução favorável do quadro, sendo, então, necessária a escolha de uma terapia definitiva (cirurgia ou iodo radioativo).

### RELATO DO CASO

Paciente de 32 anos, do sexo feminino, com diagnóstico de hipertireoidismo por MBG, apresentando na época, quadro clínico com dois meses de evolução de taquicardia, emagrecimento, tremores de extremidades, bócio e exoftalmia. A função tireoidiana, ao diagnóstico, mostrava os seguintes valores : TSH= 0,005  $\mu$ UI/ml (VR= 0,3-4,2); T4 total >24 mg/dl (VR= 4,5-13); T3 >600ng/dl (VR= 82-200); anticorpos anti-tireoglobulina = 20,7 UI/ml (VR= <40) e anti-tireoperoxidase >1.000 UI/ml (VR= <35) e a cintilografia de tireóide com iodo radioativo mostrando bócio difuso hipercaptante (captação de 24h com  $^{131}\text{I}$ = 84%). A paciente iniciou o uso de Metimazol, 40mg ao dia, e após cerca de um mês apresentou artralgia em joelhos e tornozelos, acompanhadas de lesões úlcero-necrotizantes em terço distal de membros inferiores (figura 1). A biópsia da lesão evidenciou focos de hemorragia nas camadas córnea e espinhosa da epiderme e em todos os níveis da derme; exsudato composto por grande quantidade de neutrófilos, alguns linfócitos e histiócitos na parede vascular; focos de necrose na epiderme, derme superficial e

intermediária com ulceração, achados compatíveis com vasculite leucocitoclástica, padrão este encontrado nas vasculites por reação de hipersensibilidade. A avaliação laboratorial (tabela 1) afastou outras causas de síndromes vasculíticas específicas (poliarterite nodosa, vasculites associadas a doenças infecciosas, doenças do tecido conjuntivo). Após retirada da droga antitireoidiana e instituição do tratamento com prednisona (30mg/dia), a paciente evoluiu com melhora progressiva do quadro algico e regressão das lesões cutâneas, sendo então encaminhada para terapia com iodo radioativo na dose de 10mCi. Após 8 semanas apresentou quando laboratorial de hipotireoidismo (TSH= 11,0  $\mu$ UI/ml [VR= 0,3-4,2] e T4 livre= 0,64ng/dl [VR= 0,8-1,9]) tendo sido iniciado tratamento com 50 $\mu$ g/dia de levotiroxina sódica. Neste momento, encontrava-se com as lesões dermatológicas cicatrizadas, sem uso de corticóide.

### DISCUSSÃO

A vasculite, como reação adversa às drogas antitireoidianas, é muito rara, porém potencialmente grave. Na maioria dos casos descritos, tal reação foi relacionada ao uso do propiltiouracil. Em extensa revisão da literatura médica, encontramos apenas um caso relacionado ao uso do metimazol, no qual o paciente desenvolveu uma síndrome *lupus-like* acompanhada do quadro de vasculite cutânea (4). No caso que relatamos, a paciente era portadora de hipertireoidismo decorrente de MBG e cerca de um mês após início do tratamento com metimazol desenvolveu poliartralgia e lesões cutâneas sugestivas de vasculite, em extremidade de membros inferiores. A apresentação mais comum de vasculites relacionadas ao uso de tionamidas é o desenvolvimento de lesões cutâneas, caracterizadas como púrpuras, acometendo principalmente região distal de membros, face, mamas, lobos e hélices das orelhas (4,5). Formas graves com padrão de vasculite disseminada, acometendo rins e pulmões também são descritas (5). A análise histológica das lesões cutâneas geralmente mostra um padrão de vasculite por hipersensibilidade do tipo leucocitoclástico, envolvendo vasos superficiais e profundos da derme, freqüentemente encontrando-se trombos de fibrina ocluindo os vasos e necrose franca associada. Embora haja um predomínio de infiltrado neutrofílico na fase aguda, células mononucleares ou infiltrados eosinofílicos são freqüentemente vistos nos estágios subagudos ou crônicos. No caso relatado, as biópsias das lesões demonstraram focos de necrose da epiderme, derme superficial e intermediária com ulce-



Figura 1: Lesões ulcero-necrotizantes, características de vasculite, associadas ao uso de Metimazol.

Tabela 1. Avaliação laboratorial do paciente com vasculite cutânea por metimazol.

Exames	Resultados	Valores de Referência
Hemocultura	Negativa	Negativa
Velocidade de hemossedimentação	82 mm <sup>3</sup>	Até 20 mm <sup>3</sup>
Proteína C reativa	129 mg/dl	< 5 mg/dl
a1-glicoproteína ácida	2,9 g/l	0,4-1,2 g/l
Anticorpos anti-nucleares (FAN)	Negativo	Negativo
Fator reumatóide	< 10 UI/ml	Não reagente: < 10 UI/ml
Anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos (c-ANCA)	Negativo	Negativo
Anticorpos antineutrófilos pericitoplasmático (pANCA)	Negativo	Negativo
Complemento - C 3	1,52 g/l	0,8-1,6 g/l
Complemento - C 4	0,33 g/l	0,1-0,4 g/l

ração; exsudato composto por grande quantidade de neutrófilos, alguns linfócitos e histiócitos; caracterizando o achado de vasculite leucocitoclástica típico das reações de hipersensibilidade. O mecanismo etiopatogênico através do qual ocorre a lesão vascular não está claramente estabelecido, porém, um mecanismo imunológico tem sido fortemente implicado (4,5). A presença de anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos

ou pericitoplasmáticos descritos em alguns casos de vasculite relacionadas ao uso de propiltiouracil (7) e no único caso, até então, relacionado ao metimazol, reforçam a hipótese das alterações imunológicas em sua etiologia (4,5). A resolução do quadro após suspensão do uso da droga e breve tratamento com corticóide, depois de cuidadosa investigação clínica e laboratorial, excluindo-se outras etiologias, somados ao padrão his-

tológico encontrado, fortalecem o diagnóstico de vasculite associada ao uso do metimazol. Mesmo sendo pouco freqüente o desenvolvimento de reações adversas às tionamidas, deve-se informar ao paciente os possíveis efeitos colaterais e orientá-los sobre a conduta diante do aparecimento destes. Em decorrência da potencial gravidade destas reações é de fundamental importância o diagnóstico precoce e a escolha de uma outra alternativa terapêutica como  $^{131}\text{I}$  ou tratamento cirúrgico, para uma evolução favorável do quadro.

### REFERÊNCIAS

1. De Groot LJ. Diagnosis and treatment of Graves' Disease. In: **The thyroid and it's diseases**, 2001. Disponível em:<<http://www.thyroidmanager.org/chapter11/11frame>>. Acesso em 27/02/2002.
2. Romaldini JH, Werner MC. Hipertireoidismo na doença de Graves. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001; p. 413-8.
3. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. **Willians textbook of endocrinology**. 9th ed. New York: W.B. Saunders. 1998. p.438-45.
4. Kawachi Y, Nukaga H, Hashino M, Iwata M, Otsuka F. ANCA-associated vasculitis and lupus-like syndrome caused by methimazole. **Clin Exp Dermatol** 1995;4:345-7.
5. Chastain MA, Russo GG, Boh EE, Chastain JB, Falabella A, Millikan LE. Propylthiouracil hypersensitivity: Report of two patients with vasculitis and review of the literature. **J Am Acad Dermatol** 1999;41:757-64.
6. Bartalena L, Bogazzi F, Martins E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. **Drug Saf** 1996;1:53-63.
7. Gunton JE, Stiel J, Catersan RJ, McElduff A. Antithyroid drugs and anti-neutrophilcytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:13-16.
8. Weetman AP. Medical progress: Graves' disease. **N Engl J Med** 2000;343:1236-48.

### Endereço para correspondência:

Ricardo Rodrigues  
Rua das Rosas, 503 - Cidade Jardim  
38412-134 Uberlândia, MG