

Vasculite necrotizante como manifestação de hipersensibilidade ao propiltiouracil

Necrotizing vasculitis as a manifestation of hypersensitivity to propylthiouracil

Sandra Lopes Mattos e Dinato¹, Mauro Cesar Dinato¹, Marcelo Mattos e Dinato¹, Marcela Castro M. Ribeiro¹, Cintia Yukimi Yamashiro¹, Ney Romiti¹

RESUMO

O propiltiouracil (PTU), droga empregada no tratamento do hipertireoidismo, pode provocar reações adversas em 3% a 12% dos pacientes, desde reações leves e frequentes, até quadros incomuns, graves e fatais. Relata-se o caso de um paciente de 14 anos de idade, em uso de PTU há três anos, que apresentou febre, bolhas hemorrágicas e úlceras necróticas, evoluindo com lesões purpúricas e nódulos violáceos em membros inferiores. A avaliação laboratorial e histológica mostrou-se compatível com vasculite cutânea leucocitoclástica, padrão encontrado nas vasculites por reação de hipersensibilidade. Após a retirada da droga antitireoidiana e a introdução de prednisona, houve regressão progressiva das lesões cutâneas. A importância deste estudo é alertar sobre a ocorrência desta grave manifestação cutâneo-sistêmica (vasculite), por droga de uso frequente em medicina interna, cuja taxa de mortalidade é de 10%. É obrigatório o diagnóstico precoce, visando à retirada da droga suspeita, e, se necessário, ao uso de corticosteroides e/ou imunossuppressores. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(3):374-7.

Descritores

Hipertireoidismo; propiltiouracil; vasculite; manifestações cutâneas

ABSTRACT

Propylthiouracil (PTU), a thionamide class drug commonly used to treat hyperthyroidism has been reported to cause adverse reactions in 3% to 12% of patients. The side effects have been described more frequently as mild, but occasionally severe fatal reactions may occur. We report the case of a fourteen years old patient in use of PTU for the last three years who presented with fever, hemorrhagic blisters, necrotic ulcers, and that developed purpuric lesions and nodules in lower extremities. Laboratory and histopathologic findings were compatible with skin leukocytoclastic vasculitis, a pattern found in hypersensitivity reaction vasculitis. Suspension of PTU and introduction of prednisone, induced complete remission of symptoms and healing of the skin lesions. The importance of this study is to call attention to the occurrence of serious cutaneous manifestation with a mortality rate that might reach 10%, associated with a systemic drug frequently used in internal medicine. Early diagnosis and withdrawal of the suspected medication is mandatory. Administration of corticosteroids and/or immunosuppressives agents must be considered. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(3):374-7.

Keywords

Hyperthyroidism; propylthiouracil; vasculitis; skin manifestations

¹ Centro Universitário Lusíada, Fundação Lusíada, Hospital Guilherme Álvaro, Santos, SP, Brasil

Correspondência para:
Sandra Lopes Mattos e Dinato
Rua Oswaldo Cruz, 451
11045-101 – Santos, SP, Brasil
sandradinato@yahoo.com.br

Recebido em 2/Set/2008
Aceito em 14/Jan/2009

INTRODUÇÃO

O propiltiouracil (PTU) faz parte do grupo das tionamidas, sendo frequentemente empregado no tratamento do hipertireoidismo (1-5). Durante a

terapêutica com esse medicamento, diversos efeitos colaterais podem ocorrer em cerca de 3% a 12% dos pacientes (6), sendo os mais frequentes: granulocitopenia transitória, prurido, urticária, erupções papulosas e/ou

purpúricas generalizadas, artralgias, mialgias, febre, angioedema, alopecia, despigmentação dos cabelos, fotosensibilidade e ulceração na mucosa (1-5,7). As erupções cutâneas ocorrem em 3% a 5% dos adultos (1-5) e 18% das crianças, não obrigatoriamente associadas a distúrbios sistêmicos (4-7). Raramente esse fármaco é responsável por agranulocitose e outros efeitos graves, como anemia aplástica, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, hepatite, icterícia colestática, esplenomegalia, síndrome *lupus-like*, poliarterite nodosa, coagulação intravascular disseminada, vasculite e síndrome nefrótica (1-3,5,7).

A vasculite de hipersensibilidade ao PTU é reação do tipo III de Gel e Coombs, cujo mecanismo etiopatogênico não está claramente estabelecido, porém fatores imunológicos têm implicações importantes (8,9). Sabe-se que a lesão vascular inicia-se com a deposição de imunocomplexos nos tecidos e nos vasos sanguíneos, os quais ativam a cascata do complemento produzindo C3a e C5a, responsáveis pela degranulação dos mastócitos e atração dos neutrófilos para a área lesada. Esses neutrófilos aderem à superfície endotelial e migram para o tecido perivascular, local em que podem ocorrer fagocitose e degradação de imunocomplexos. Nesse momento, os neutrófilos sofrem desintegração do núcleo com liberação de enzimas lisossomais, resultando lesão do endotélio vascular (9).

O objetivo deste estudo é relatar um caso de vasculite pelo PTU de manifestação tardia (após três anos de uso da droga).

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 14 anos, pardo, estudante, referiu bolhas com conteúdo hemorrágico no dorso dos pés e úlceras em tornozelo esquerdo, há três meses, associadas à febre. Em seguida surgiram lesões purpúricas em ambas as pernas e nódulos violáceos no dorso do pé e coxa direita, persistindo úlcera com crosta necrótica em tornozelo esquerdo (Figuras 1 e 2). Nesta ocasião, procurou o ambulatório de dermatologia, apresentando-se em regular estado geral, descorado 2+/4+, taquicárdico, febril, com linfadenopatia inguinal bilateral, abdome plano com fígado a 2 cm do rebordo costal direito e baço palpável e indolor a 6 cm do rebordo costal esquerdo. Interrogado, refere hipertireoidismo em tratamento irregular com PTU, há três anos. Foi indicada a internação, sendo realizados os exames laboratoriais (Tabela 1), histopatológico e imunofluorescência direta.

Tabela 1. Exames laboratoriais

Exames realizados	Valor do paciente	Valor de referência
Hemoglobina	7,14 g/dL	Homem: 13 a 18 g/dL
Hematócrito	24,9%	Homem: 40% a 50%
Leucócitos	3.200/mm ³	5.000 a 10.000/mm ³
Plaquetas	88.000/mm ³	150.000 a 400.000/mm ³
Tempo de protrombina	21%	80% a 100%
TTPA	> 60"	< 41"
T4	0,77 ng/dL	4,5 a 13 ng/dL
T3	0,87 pg/mL	1,5 a 4,1 pg/mL
TSH	13,81 mUI/mL	0,35 a 5,50 mUI/mL
Coombs direto	Negativo	Negativo
Albumina	2,6 g/dL	3,5 a 5,0 g/dL
PCR	6,99 mg/L	< 6 mg/L
Fator reumatoide	Não reagente	Não reagente
Anti-DNA nativo	2,10	Negativo < 5,0
Anti-Sm	1,0	Negativo < 10,0
Anti-Ro	0,3	Negativo < 3,0
Anti-La	0,3	Negativo < 3,0
ANCA	Não reagente	Não reagente
Crioglobulinas	Não reagente	Não reagente
Sorologia para hepatites B e C	Negativas	Negativas



Figura 1. Úlceras em tornozelo esquerdo.



Figura 2. Nítida úlcera necrótica.

Histopatologia da lesão nodular: epiderme preservada, derme com capilares sanguíneos exibindo paredes com necrose do tipo fibrinoide (Figura 3) e raras células inflamatórias nas margens (Figura 4).

Imunofluorescência direta: IgG, IgM e C3+ na parede dos vasos dérmicos

Com o diagnóstico de hipotireoidismo iatrogênico e vasculite pelo PTU, este fármaco foi suspenso e introduzidos propranolol 60 mg/dia e prednisona 1,5 mg/kg de peso/dia. Houve excelente resposta terapêutica, com melhora do estado geral do paciente e involução progressiva das lesões, permanecendo apenas áreas cicatriciais atróficas (Figuras 5 e 6).

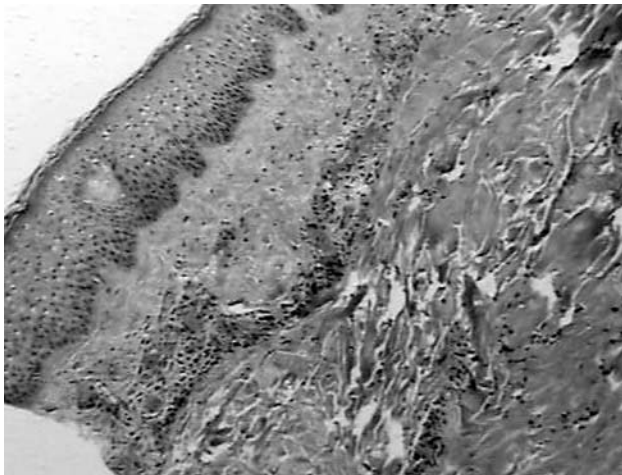


Figura 3. (HE 40 X): epiderme preservada. Derme com capilares sanguíneos e leve infiltrado inflamatório.

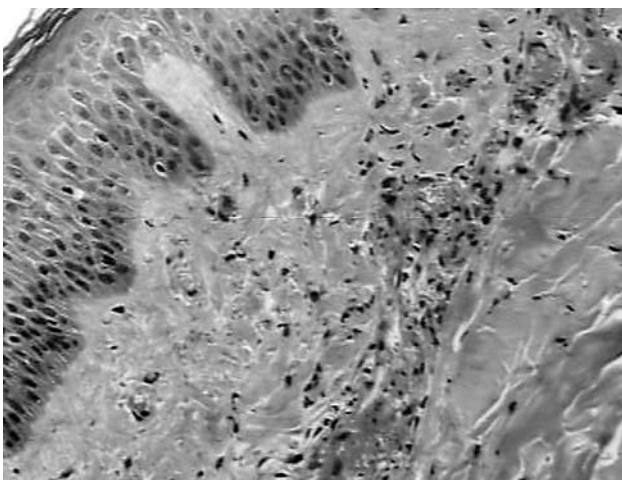


Figura 4. (HE 100 X): na derme, capilares sanguíneos exibem paredes com necrose fibrinoide.



Figura 5. Pós-tratamento: lesões residuais atróficas e discrômicas.



Figura 6. Pós-tratamento: lesões residuais atróficas e discrômicas.

DISCUSSÃO

A vasculite de hipersensibilidade pode ser limitada à pele ou multissistêmica, desencadeando quadro semelhante à poliarterite nodosa ou granulomatose de Wegener (2,7). As lesões cutâneas são, com frequência, localizadas na face, na hélice auricular, nas mamas e nas extremidades distais (4,6,7), constituindo-se de nódulos ou placas purpúricas sobre as quais surgem bolhas hemorrágicas, que evoluem com necrose central (4,6). Neste caso, o acometimento foi em membros inferiores, com as mesmas características descritas.

As manifestações clínicas surgem, em geral, uma a três semanas após a administração da droga, porém podem ocorrer após meses ou até anos do início do tratamento (2,8,10). Os achados iniciais clássicos são febre, artralgia, dor de garganta e erupções cutâneas, sendo a pele o órgão mais frequentemente envolvido. Podem também ocorrer mialgia, adinamia e perda de peso (2,4,7,8,11). Este quadro independe da idade do

paciente e da dose da medicação. No entanto, há predileção pelo sexo feminino, o que pode ser decorrente da maior prevalência da tireoidopatia nas mulheres (2,4,7). Interessante ressaltar no presente trabalho o encontro dessa patologia em adolescente do sexo masculino, manifestada por febre e linfadenopatia, com início somente após três anos de uso do PTU.

O diagnóstico de vasculite pelo uso de PTU se fundamentou na regressão rápida das lesões após a sua suspensão; além disso, o paciente não usava nenhum outro medicamento. Reforçam essa hipótese os resultados dos exames complementares discutidos adiante.

Laboratorialmente o paciente apresentou anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, alteração de protrombina e de tromboplastina parcial ativado. Todos esses achados são concordantes com os descritos na literatura, consequentes à droga (8). Em relação à histopatologia das lesões cutâneas, geralmente se evidencia padrão de vasculite por hipersensibilidade do tipo leucocitoclástica, a qual se caracteriza por inflamação angiocêntrica segmentar, edema das células endoteliais, necrose fibrinoide da parede vascular, infiltrado inflamatório predominantemente neutrofilico em torno e dentro da parede dos vasos sanguíneos da derme, além de extravasamento de hemácias. Na fase tardia, podem ocorrer trombose e hialinização das vênulas pós-capilares, necrose fibrinoide da parede vascular, bem como predomínio de linfócitos e monócitos no infiltrado (9). A imunofluorescência direta pode apresentar IgM, IgG, C3 e fibrinogênio ao redor dos vasos sanguíneos (8). Também, achados semelhantes ocorreram no caso em estudo.

Com o diagnóstico de vasculite por PTU, a conduta adotada foi a suspensão dessa droga e a introdução de propranolol na dose de 60 mg/dia e prednisona 1,5 mg/kg de peso/dia, ocorrendo significativa melhora das alterações clínicas (gerais e dermatológicas).

A importância deste estudo está na gravidade do quadro clínico, cuja taxa de mortalidade é de aproxima-

damente 10% (8). Portanto, é obrigatório o diagnóstico precoce, visando à retirada da droga suspeita e, se necessário, ao uso de corticosteroides (em altas doses ou em pulsos), plasmaférese e imunossupressores (7,8).

Este relato é um alerta sobre a possibilidade da ocorrência de graves manifestações cutâneo-sistêmicas por droga de uso frequente em medicina interna.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 1984;311:1353-62.
2. Erem C, Yücel Y, Ya Z, Reis A, Kocak M, Hacıhasanoğlu A. Leukocytoclastic vasculitis: a rare manifestation of propylthiouracil hypersensitivity. *Med Princ Pract*. 2005;14:366-9.
3. Gammeltoft M, Kristensen JK. Propylthio-uracil-induced cutaneous vasculitis. *Acta Derm Venereol*. 1982;62:171-3.
4. 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.
5. Yarman S, Sandalci O, Tanakol R, Azizlerli H, Oguz H, Alagöl F. Propylthiouracil-induced cutaneous. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997;35:282-6.
6. Rodrigues R, Jorge PT. Vasculite leucocitoclástica: uma rara manifestação associada ao metimazol. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46:716-9.
7. Ayçan Z, Arhan E, Cetinkaya E, Vidinlisan S, Menekse N, Yücel H, et al. Propylthiouracil – induced hypersensitivity syndrome. *Turk J Pediatr*. 2006;48:162-5.
8. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – parte II. *An Bras Dermatol*. 2004;79:587-601.
9. Brandt HRC, Arnone M, Valente NYS, Criado PR, Sotto MN. Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação critérios diagnósticos – parte I. *An Bras Dermatol*. 2007;82:387-406.
10. Silvia LM, Roselino AMF. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). *Revista Medicina*. 2003;36:460-71.
11. Pietszkowski NC, Carvalho GA, Souza HN, Werka CR Jr, Borazo LA, Graf H, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (Anca)-associated autoimmune disease induced by propylthiouracil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:136-41.