

VASCULITE CUTÂNEA LEUCOCITOCLÁSICA INDUZIDA PELO PROPILTIOURACILO

Diogo Matos¹, Hugo Barreiros², Ricardo Coelho³, Elvira Bárto⁴, Ana Glória Fonseca⁵, Vitória Cunha⁶

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

²Dermatologista/Dermatologist, Centro Dermatologia Epidermis, Instituto CUF, Porto, Portugal

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

⁴Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Chief and Head of Dermatology and Venereology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

⁵Assistente Hospitalar de Medicina Interna/Consultant, Internal Medicine, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

⁶Interna do Internato Complementar de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – O propiltiouracilo (PTU) é um fármaco largamente usado no tratamento do hipertiroidismo. Em regra bem tolerado, está contudo fortemente associado a anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA) e, numa minoria dos casos, a vasculite com ANCA positivos, que caracteristicamente ocorre tardiamente.

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 45 anos, medicada havia 3 anos com PTU no contexto de doença de Graves, observada por quadro clínico sugestivo de vasculite cutânea leucocitoclásica ANCA positiva sem envolvimento sistémico, a qual foi inicialmente interpretada como idiopática e posteriormente associada à toma de PTU. Após a suspensão deste fármaco, assistiu-se a uma melhoria progressiva e mantida, permanecendo a doente assintomática com 3 anos de seguimento.

PALAVRAS-CHAVE – Anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos; Propiltiouracilo; Vasculite leucocitoclásica.

CUTANEOUS LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS INDUCED BY PROPYLTHIOURACIL

ABSTRACT – Propylthiouracil (PTU) is widely used in the treatment of Hyperthyroidism. Usually well tolerated, it is though associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and, less frequently, with late-onset ANCA positive vasculitis.

The authors describe the clinical case of a 45-year-old female patient with Graves' disease for which she was being treated with PTU since 3 years before, who developed an ANCA-positive cutaneous leukocytoclastic vasculitis without systemic involvement. Initially seen as idiopathic the vasculitis was posteriorly associated with PTU. The drug was discontinued with a progressive and maintained recovery. The patient remains asymptomatic with 3 years of follow-up.

KEY-WORDS – Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Propylthiouracil, adverse effects; Vasculitis, leukocytoclastic, cutaneous.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted - Setembro/September 2014

Correspondência:

Dr. Diogo Matos

Serviço de Dermatovenereologia
Hospital Garcia de Orta
Avenida Torrado da Silva
2801-951 Almada, Portugal
E-mail: diogomatos.pt@gmail.com

INTRODUÇÃO

Quando perante uma dermatose potencialmente causada por fármacos, são normalmente tidos em conta, enquanto eventuais causadores da mesma, aqueles de introdução mais recente negligenciando-se muitas vezes aqueles cuja cronicidade no receituário do doente não levanta uma suspeita inicial. Contudo há determinados padrões de reacção cutânea adversa, bem como determinados fármacos, que podem cursar com um despoletar tardio, o que frequentemente atrasa o diagnóstico, e consequentemente a sua resolução. A vasculite leucocitoclásica, como padrão de toxidermia, e o propiltiouracilo (PTU), como fármaco, entram neste grupo.¹

CASO CLÍNICO

Reporta-se o caso clínico de uma doente de 45 anos com Doença de Graves e consequente hipertiroidismo

sintomático, tratada com PTU havia 3 anos, que foi referenciada à nossa consulta por dermatose assintomática bilateral, simétrica, localizada nas faces internas e externas das coxas e antero-externas das pernas, composta por placas purpúricas retiformes de limites mal definidos e halo eritematoso, com dimensões variando entre 3 e 10cm, sendo evidentes bolhas centrais e evolução necrótica (Fig. 1). Na história clínica não foram apurados sinais ou sintomas sistémicos, nomeadamente febre, artralguas, mialgias ou dor abdominal. Da avaliação laboratorial realizada destacava-se a elevação da velocidade de sedimentação (57mm/1^a hora) e da proteína c-reativa (7,2mg/dL), não se registando alterações no hemograma, função renal, hepática e sedimento urinário. As serologias para VIH, HCV e HBV eram negativas. Não eram patentes alterações na radiografia de tórax. O exame histopatológico da biopsia de uma das lesões cutâneas mostrou infiltrado predominantemente neutrofílico (com leucocitoclasia marcada), mas também



Fig 1 - Placas eritemato-violáceas, retiformes com bolhas centrais e halo eritematoso: **A)** Na face externa da coxa esquerda; **B)** Na face externa da coxa direita; **C)** Na face interna da coxa e face posterior da perna esquerdas.

Caso Clínico

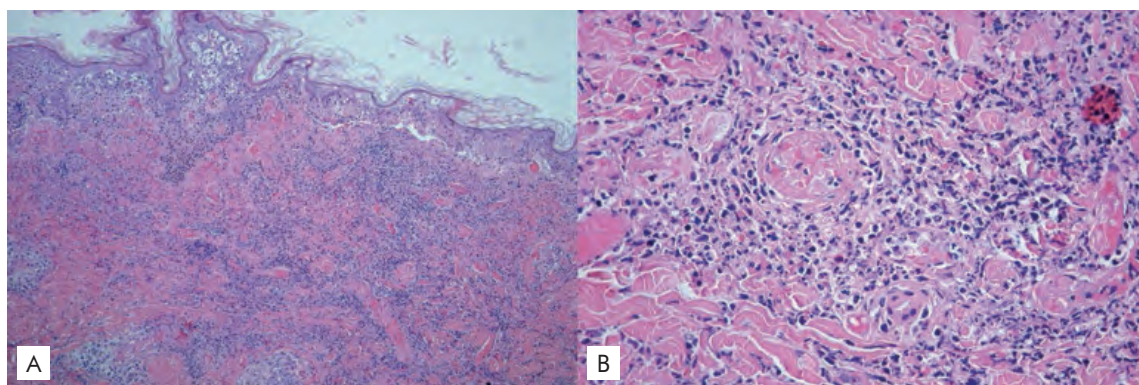


Fig 2 - A) Infiltrado inflamatório na derme circundando o plexo vascular e profundo. Vesículas epidérmicas (H&E, x100); **B)** Necrose fibrinóide da parede do vaso, infiltração da parede por neutrófilos com oclusão do lume, Circundando o vaso há infiltrado neutrofilico com poeira nuclear evidente e alguns eosinófilos (H&E, x400).

com alguns eosinófilos, circundando os vasos do plexo vascular superficial e profundo na derme, sendo evidente necrose fibrinóide da parede dos vasos, infiltrada por neutrófilos, e oclusão do lúmen. Na epiderme observaram-se vesículas por necrose de ceratinócitos (Fig. 2). O estudo laboratorial dirigido ao estudo das vasculites revelou positividade, por imunofluorescência indirecta, para anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos com padrão perinuclear (pANCA) e anticorpos anti-proteinase-3 (PR3) positivos com 30 UA/mL (positivo >10UA/mL), ao invés dos anti-mieloperoxidase (MPO).

Pela conjugação dos dados clínicos e da anatomia patológica foi admitido o diagnóstico de vasculite cutânea leucocitoclásica idiopática. Instituiu-se tratamento com prednisona 40mg qid e terapêutica de suporte, assistindo-se a uma remissão completa das lesões cutâneas no período aproximado de 1 mês, pelo que se suspendeu progressivamente a corticoterapia. Dois meses após a suspensão, a doente foi novamente à nossa consulta por lesões clinicamente semelhantes às descritas, a que se associavam placas purpúricas discretamente retiformes no lóbulo de ambos os pavilhões auriculares. Nesta altura, o diagnóstico de vasculite leucocitoclásica induzida pelo PTU foi fortemente considerado, tendo o fármaco sido descontinuado, após envio a consulta de endocrinologia onde foi decidido submeter a doente a tratamento com Iodo radioactivo. Verificou-se melhoria progressiva da dermatose, mantendo-se a doente assintomática com cerca de 3 anos de seguimento, período durante o qual foram feitas avaliações analíticas seriadas, tendo-se constatado diminuição lenta, mas mantida após negatização, dos anticorpos pANCA.

DISCUSSÃO

O PTU é um antitiroideu de síntese amplamente utilizado no tratamento do hipertiroidismo, nomeadamente na Doença de Graves. É geralmente um fármaco bem tolerado, estando contudo associado a diversos efeitos secundários, na sua maioria de pouca gravidade. No entanto, a sua relação com eventos potencialmente graves, nomeadamente agranulocitose, aplasia medular, doença pulmonar intersticial, hepatite tóxica ou colestase, apesar de rara, encontra-se bem documentada. Do ponto de vista cutâneo, estes variam desde efeitos pouco significativos (apesar de geralmente conduzirem à suspensão do fármaco), tais como urticária ou exantema morbiliforme, até efeitos mais graves, dos quais se salienta a síndrome de hipersensibilidade e sobretudo a vasculite leucocitoclásica, com ou sem envolvimento sistémico.¹⁻⁷

A vasculite causada pelo PTU cursa geralmente com ANCA positivos, mais frequentemente com anticorpos anti-MPO e consequente padrão pANCA. Contudo, estão descritos vários casos com anticorpos anti-PR3, de que resultam ANCA com padrão citoplasmático na imunofluorescência (cANCA), bem como anticorpos antilactoferrina e antielastase humana dos neutrófilos (EHN), cuja detecção não está disponível de forma rotineira. A presença de anticorpos contra múltiplos antígenos é frequentemente reportada.⁸⁻¹¹ Estes dados poderão explicar casos como o do nosso doente, em que há uma aparente contradição entre o padrão de imunofluorescência com pANCA positivo e a presença de anticorpos anti-PR3 ao contrário dos esperados anti-MPO. Sabe-se que o padrão cANCA é quase exclusivamente causado por anticorpos anti-PR3, contrariamente ao padrão pANCA,

Caso Clínico

o qual pode ter na sua origem anticorpos anti-MPO, antilactoferrina, anti-EHN ou outros.¹²⁻¹³ Assim, em casos como o que reportamos, a presença em simultâneo de anticorpos anti-PR3 e um ou vários dos outros anticorpos responsáveis por um padrão de imunofluorescência pANCA poderia condicionar o padrão referido. Um raciocínio semelhante é apontado para uma doença clinicamente semelhante à granulomatose de Wegener, denominada Lesões Destrutivas da Linha Média Induzidas pela Cocaína (LDLMIC) e que se atribui à inalação desta substância contaminada com levimasole, cujo padrão imunológico, que permite o diagnóstico diferencial com a granulomatose de Wegener, é pANCA positivo com anti-MPO negativo e anti-PR3 e anti-EHN positivos. Este padrão, inicialmente atribuído a um fenómeno de reactividade cruzada, foi mais recentemente associado, de forma substanciada, à presença destes dois anticorpos em simultâneo, com os anticorpos anti-EHN a causarem o padrão pANCA fruto da sua maior concentração e de um efeito inibitório sobre os anti-PR3.¹⁴ Para a confirmação desta hipótese na nossa doente teria sido fundamental o doseamento de anticorpos antilactoferrina e anti-EHN, nenhum dos dois possível na nossa instituição. Curiosamente a LDLMIC caracteristicamente cursa com vasculite dos membros inferiores e envolvimento do lóbulo da orelha, à semelhança do que se verificou na nossa doente e noutros casos de vasculite causada pelo PTU.^{15,16}

Nos doentes tratados com PTU estão reportados valores entre 4.1% e 64% de ANCA positivos. No entanto, apenas até 20% destes doentes desenvolvem vasculite.¹⁷⁻²⁰ Este facto indicia que outros factores, para além dos ANCA estarão implicados. Sabe-se que a terapêutica prolongada ou intermitente, bem como o reaparecimento de hipertiroidismo durante o tratamento com PTU, são factores de risco. Caracteristicamente a vasculite a PTU ocorre muitos meses após o início do tratamento, em média após 3 anos, tal como se verificou na nossa doente, podendo, nalguns casos, manifestar-se em apenas algumas semanas.^{1,2,4-6,11,21} As mulheres jovens são mais afectadas, sendo a maior prevalência de hipertiroidismo e doença de Graves neste grupo a causa imputada a este facto.

O mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento da vasculite a PTU permanece mal definido. Postula-se que a acumulação de metabolitos do PTU nos neutrófilos possa tornar a MPO, assim como outras enzimas presentes nos grânulos dos neutrófilos, imunogénicas. Este facto conduziria a uma resposta auto-imune com formação de anticorpos. Por outro lado, há autores que defendem que esta resposta auto-imune se baseia num

efeito imunogénico do PTU sobre os linfócitos T que, por sua vez, estimulam os linfócitos B a produzir ANCA.²²⁻²⁴

Clinicamente a vasculite causada por PTU pode curar com sintomas gerais, tais como febre, fadiga, artralgias, mialgias e poliadenopatias, sendo frequente o envolvimento sistémico com nefrite, derrame pleural, hemorragia alveolar, pericardite, esclerite e hepatite. Do ponto de vista cutâneo, estão descritas ulcerações, lesões urticariformes, necrose cutânea, lesões eritema nodoso-like, lesões eritema multiforme-like e púrpura, pese embora que a manifestação cutânea mais frequente seja a vasculite cutânea leucocitoclásica em que o envolvimento dos membros inferiores, da face e do lóbulo das orelhas são as características fundamentais. Em muitos casos, tal como no nosso, a vasculite ANCA positiva induzida pelo PTU manifesta-se apenas na pele, embora a regra seja haver compromisso sistémico. No entanto, é sabido que o curso clínico da vasculite a PTU é mais brando que os casos de vasculite idiopática com ANCA positivos, com nefrite menos frequente, menos recidivas após suspensão do fármaco e menor necessidade de terapêutica imunossupressora.

O tratamento passa pela suspensão atempada do PTU, sendo a terapêutica com corticosteróides ou imunossupressores, tais como a azatioprina e a ciclofosfamida, ou a plasmáfereze reservadas para os casos refractários ou com envolvimento multiorgânico. Os títulos de ANCA usualmente retornam ao normal, podendo persistir elevados durante um longo período de tempo. Como alternativa terapêutica para o tratamento do hipertiroidismo recomenda-se a tiroidectomia ou o Iodo radioactivo que, paradoxalmente, pode agravar temporariamente as manifestações de vasculite ao aumentar o afluxo de polimorfonucleares para os locais onde há inflamação. Salienta-se que o metimazol não é alternativa, já que estão descritas reacções cruzadas frequentes com o PTU.^{1,2,6,19,21,25}

O caso que aqui descrevemos, para além de representar um exemplo típico de uma vasculite ANCA positiva provocada pelo PTU com envolvimento cutâneo exclusivo, ilustra um atraso evitável no diagnóstico etiológico perante um quadro de vasculite cutânea leucocitoclásica, o qual resultou do desconhecimento da associação do PTU a quadros tardios de vasculite.

REFERÊNCIAS

1. Morais P, Baudrier T, Mota A, Cunha AP, Alves M, Neves C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive cutaneous leukocytoclastic

- vasculitis induced by propylthiouracil confirmed by positive patch test: a case report and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011; 30(2):147-53.
2. Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest.* 1992; 102(5):1595-6.
 3. Pillinger M, Staud R. Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for Graves' disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 28(2):124-9.
 4. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005; 352(9):905-17.
 5. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6):1881-2.
 6. Weissel M. Propylthiouracil: clinical overview of its efficacy and its side effects more than 50 years after the introduction of its use in thyrostatic treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118(2):101-4.
 7. Ye YM, Kim JE, Kim JH, Choi GS, Park HS. Propylthiouracil-induced DRESS syndrome confirmed by a positive patch test. *Allergy.* 2010; 65(3):407-9.
 8. Gao Y, Zhao MH, Guo XH, Xin G, Gao Y, Wang HY. The prevalence and target antigens of antithyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with hyperthyroidism. *Endocr Res.* 2004; 30(2):205-13.
 9. Gao Y, Chen M, Ye H, Guo XH, Zhao MH, Wang HY. The target antigens of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) induced by propylthiouracil. *Int Immunopharmacol.* 2007; 7(1):55-60.
 10. Zivanovic D, Dobrosavljevic D, Nikolic M, Bonaci-Nikolic B. Cryoglobulins and multispecific antineutrophil cytoplasmic antibodies in propylthiouracil-induced necrotizing cutaneous vasculitis—a new association. *Eur J Dermatol.* 2012; 22(5):707-9.
 11. Chen M, Gao Y, Guo XH, Zhao MH. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(8):476-83.
 12. Hoffman GS, Specks U. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1521-37.
 13. Specks U. Controversies in ANCA testing. *Cleve Clin J Med.* 2012; 79 Suppl 3:S7-11.
 14. Peikert T, Finkelman JD, Hummel AM, McKenney ME, Gregorini G, Trimarchi M, Specks U. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(5):1546-51.
 15. Bradford M, Rosenberg B, Moreno J, Dumyati G. Bilateral necrosis of earlobes and cheeks: another complication of cocaine contaminated with levamisole. *Ann Intern Med.* 2010; 152(11):758-9.
 16. Arora NP, Jain T, Bhanot R, Natesan SK. Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: an extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addict Sci Clin Pract.* 2012; 7:19.
 17. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142(6):587.
 18. Noh JY, Asari T, Hamada N, Makino F, Ishikawa N, Abe Y, et al. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol.* 2001; 54(5):651-4.
 19. Cin MO, Gursoy A, Morris Y, Aydintug OT, Kamel N, Gullu S. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' patients treated with propylthiouracil. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(2):299-302.
 20. Yazisiz V, Ongüt G, Terzioğlu E, Karayalçın U. Clinical importance of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity during propylthiouracil treatment. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(1):19-24.
 21. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet.* 1993; 342(8872):651-2.
 22. Zhang AH, Chen M, Gao Y, Zhao MH, Wang HY. Inhibition of oxidation activity of myeloperoxidase (MPO) by propylthiouracil (PTU) and anti-MPO antibodies from patients with PTU-induced vasculitis. *Clin Immunol.* 2007; 122(2):187-93.
 23. Xu PC, Hao J, Chen M, Cui Z, Zhao MH. Influence of myeloperoxidase-catalyzing reaction on the binding between myeloperoxidase and anti-myeloperoxidase antibodies. *Hum Immunol.* 2012; 73(4):364-9.
 24. Wang C, Gou SJ, Xu PC, Zhao MH, Chen M. Epitope analysis of anti-myeloperoxidase antibodies in propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(6):R196.
 25. Wu R, Li R. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: 11 case report. *Rheumatol Int.* 2012; 32(3):679-81.