



Leucemia mieloide aguda en paciente con enfermedad de Graves, ¿causalidad o coexistencia? Reporte de caso

Acute myeloid leukemia in a patient with Graves' disease, causality or coexistence? Case report

» Mayra Alejandra Manrique Moreno^{1*}



» Arturo Guzmán Freja²



» Diego Gómez Abreo³



» María Paula González Zambrano⁴



» Edgar Fabián Manrique Hernández³



¹ Universidad Libre de Colombia, Barranquilla, Colombia.

² Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.

³ Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

⁴ Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido el 18 de febrero de 2025. Aceptado el 21 de julio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.752>

Resumen

Introducción: las hormonas tiroideas ayudan en la regulación de la hematopoyesis, lo cual puede generar hipótesis sobre la potencial asociación entre enfermedad tiroidea y enfermedad hemato-oncológica. Hasta la fecha, esta relación no ha sido establecida debido a la falta de estudios robustos que la confirmen. Este caso clínico documenta la coexistencia poco frecuente de enfermedad de Graves y leucemia mieloide aguda (LMA), destacando la importancia de un abordaje diagnóstico integral ante hallazgos hematológicos anormales persistentes. **Caso clínico:** mujer de 33 años con historia de enfermedad de Graves tratada con metimazol desde hace tres años, con interrupción del tratamiento por un año y reanudación un mes antes de su consulta a emergencias. Manifiesta a su ingreso fiebre y odinofagia, a pesar del manejo ambulatorio con antibióticos. Signos vitales alterados, hipertrofia amigdalina con exudado purulento y bicitopenia con agranulocitosis y anemia microcítica hipocrómica. Se sospechó que la agranulocitosis era secundaria al uso de metimazol, por lo que se suspendieron las tionamidas y se iniciaron antimicrobianos y betabloqueadores. A pesar de la suspensión del metimazol, el recuento de neutrófilos no mejoró significativamente, por lo cual fue necesaria la biopsia de médula ósea por hematología, revelando una población blástica del 23.6 % con fenotipo mieloide, hecho que confirma el diagnóstico de LMA. Este hallazgo sugiere que la

* Autor para correspondencia: Mayra Alejandra Manrique. Universidad Libre de Colombia, Barranquilla, Colombia.

Correo electrónico: mayraa-manriquem@unilibre.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.752>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

agranulocitosis podría haber sido una manifestación inicial de la LMA, y no exclusivamente inducida por el fármaco. **Conclusión:** este caso sugiere la necesidad de estudios prospectivos que exploren la relación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y la leucemia, para mejorar la comprensión y el manejo de estas complejas interacciones clínicas.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; enfermedad de graves; agranulocitosis, hipertiroidismo; tonsilitis.

Abstract

Introduction: Thyroid hormones play a regulatory role in hematopoiesis, which has led to hypotheses regarding a potential association between thyroid disease and hematologic malignancies. To date, this relationship has not been firmly established due to the lack of robust supporting evidence. This case report documents the rare coexistence of Graves' disease and acute myeloid leukemia (AML), underscoring the importance of a comprehensive diagnostic approach in patients with persistent hematologic abnormalities. **Clinical case:** A 33-year-old woman with a history of Graves' disease, previously treated with methimazole for three years, discontinued therapy for one year and resumed treatment one month prior to presenting to the emergency department. She was admitted with fever and odynophagia unresponsive to outpatient antibiotic therapy. On examination, she exhibited altered vital signs and enlarged tonsils with purulent exudate. Laboratory findings revealed bycytopenia with agranulocytosis and microcytic hypochromic anemia. Methimazole-induced agranulocytosis was suspected, leading to discontinuation of the thionamide and initiation of antimicrobial therapy and beta-blockers. Despite drug withdrawal, neutrophil counts failed to improve significantly, prompting hematology consultation. A bone marrow biopsy revealed 23.6% myeloid blasts, confirming the diagnosis of AML. This finding raises the possibility that the agranulocytosis may have been an initial manifestation of AML rather than solely a drug-induced adverse event. **Conclusion:** This case highlights the need for prospective studies to explore the relationship between autoimmune thyroid disease and leukemia in order to enhance understanding and clinical management of these complex interactions.

Keywords: acute myeloid leukemia; grave disease; agranulocytosis; hyperthyroidism, tonsillitis.

Introducción

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune que causa hipertiroidismo, debido a la excesiva producción de hormonas tiroideas por el aumento de anticuerpos que estimulan el receptor de la tirotropina (TSHR), el cual se encarga de la síntesis y secreción de hormona tiroidea y, a su vez, estimula el crecimiento de esta glándula.¹ Se asocia con manifestaciones clínicas como bocio, exoftalmos, depresión, irritabilidad, pérdida de peso, insuficiencia

cardiaca, debilidad y atrofia muscular, entre otros síntomas sistémicos de hipertiroidismo.² El tratamiento de primera línea para esta enfermedad incluye fármacos antitiroideos como el metimazol, los cuales, aunque efectivos, pueden ocasionar efectos adversos hematológicos graves, especialmente agranulocitosis. Esta complicación suele presentarse en las primeras semanas de tratamiento, pero también puede aparecer de forma atípica tras la reintroducción del medicamento.³

Por otro lado, la leucemia mieloide aguda (LMA)

es un tipo de cáncer hematológico maligno de progresión rápida, mediante el cual la médula ósea produce una desmedida cantidad de células mieloídes inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente.⁴ Como consecuencia, dichas células se acumulan en la médula ósea, lo que impide una hematopoyesis normal, causando una insuficiencia medular.⁵ Esta es una enfermedad potencialmente agresiva y fatal; en el mundo representa el 80 % de las leucemias agudas en adultos, con una incidencia hasta de 25 por cada 100.000 personas adultas y alrededor del 15 al 20 % en niños menores de 15 años, con una mayor prevalencia en neonatos.⁵

Aunque la coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune y LMA es rara, algunos estudios han sugerido un posible vínculo entre enfermedades autoinmunes y neoplasias hematológicas, probablemente mediado por mecanismos inmunológicos, inflamación crónica o efectos adversos farmacológicos.⁶ Actualmente no existen estudios recientes que evalúen de forma sistemática la mortalidad en pacientes con leucemia mieloide aguda y enfermedad tiroidea autoinmune coexistente. La evidencia disponible es escasa y proviene principalmente de estudios retrospectivos antiguos, como el de Moskowitz et al. (1992), que describieron una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con leucemia aguda, sin observar un aumento claro en la mortalidad asociada.⁶ Si bien estos hallazgos son limitados por su antigüedad y diseño, siguen siendo relevantes como punto de partida para explorar esta posible asociación clínica.

La literatura científica reporta muy pocos casos que documenten la coexistencia de estas dos patologías, lo cual resalta la importancia de informar nuevos casos que contribuyan a mejorar la comprensión del vínculo potencial entre autoinmunidad tiroidea y neoplasias hematológicas. Esta asociación, aunque infrecuente, cobra relevancia en casos donde la agranulocitosis no evoluciona favorablemente

tras la suspensión del metimazol, obligando a considerar diagnósticos como la LMA en pacientes con enfermedad de Graves. En este contexto, el presente caso adquiere relevancia al describir una paciente joven con enfermedad de Graves no controlada, en quien se diagnosticó LMA durante la evaluación de una agranulocitosis persistente.

Caso clínico

Mujer de 33 años, con antecedente de enfermedad de Graves diagnosticada en 2019, manejada con metimazol, suspendido durante un año y reiniciado un mes antes del ingreso, a dosis de mantenimiento (15 mg/día). Consultó al servicio de urgencias por cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por fiebre y odinofagia, sin respuesta al tratamiento ambulatorio con amoxicilina y una dosis única de penicilina benzatínica.

Al ingreso presentaba presión arterial de 135/85 mmHg, frecuencia cardiaca de 140 lpm, frecuencia respiratoria de 20 rpm, afebril y con saturación de oxígeno 99 % en aire ambiente. En el examen físico se evidenciaron amígdalas hipertróficas, hiperémicas y con exudado purulento. El resto del examen fue no contributivo.

Los estudios iniciales mostraron bicitopenia: agranulocitosis y anemia microcítica hipocrómica grado I según OMS, con linfopenia y recuento plaquetario normal. Se sospechó agranulocitosis secundaria al uso de metimazol, por lo que se suspendió el fármaco y se inició tratamiento antimicrobiano con ureidopenicilina, además de betabloqueador no selectivo y colestiramina. El puntaje Burch-Wartofsky fue de 25, sugiriendo baja probabilidad de tormenta tiroidea.

El perfil ferrocinético confirmó anemia por enfermedad crónica. Los niveles de ácido fólico

y cianocobalamina fueron normales. La TSH estaba suprimida, con T₄ libre elevada y T₃ libre elevada, compatible con hipertiroidismo no controlado. Los anticuerpos antitiroideos estaban elevados en relación con la enfermedad autoinmune. No se evidenciaron alteraciones en tiempos de coagulación, función renal ni hepática. Las pruebas infecciosas (hepatitis B, hepatitis C, VDRL, VIH, CMV, toxoplasma y Epstein Barr) fueron negativas o compatibles

con infección pasada. El extendido de sangre periférica reportó serie roja sin dismorfismo, leucopenia con marcada neutropenia, linfocitosis y serie plaquetaria conservada. Los hemocultivos y urocultivos fueron negativos (Tabla 1). La ecografía tiroidea mostró tiroides de tamaño normal, ecogenicidad discretamente heterogénea (TIRADS 2), sin lesiones focales, con adenopatías bilaterales cervicales (18.2×10.5 mm y 18.8×10.1 mm).

Tabla 1.

Resultados paraclínicos relevantes al ingreso y durante la hospitalización.

Paraclínicos	Ingreso	Control al séptimo día
Hemograma	Leucocitos: 660/mm ³ , neutrófilos: 40/mm ³ , linfocitos: 550/mm ³ , monocitos: 70/mm ³ , eosinófilos: 0, basófilos: 0, hemoglobina: 10.6g/dL, HCT: 32.4 %, VCM: 79.2 fL, HCM: 25.9 pg, plaquetas: 243.000/mm ³	Leucocitos: 2.080/mm ³ , neutrófilos: 580/mm ³ , linfocitos: 1210/mm ³ , monocitos: 280/mm ³ , eosinófilos: 0, basófilos: 10, hemoglobina: 10.7g/dL, HCT: 33.6%. VCM: 79.6 fL, HCM: 25.4 pg, plaquetas: 312.000/mm ³
Perfil tiroideo	TSH: 0.01; T ₄ L: 4.7 ng/dL; T ₃ L: 6.04 pg/mL; Anticuerpos tiroideos microsómicos: 230 U/MI	T ₄ L: 2.82 ng/dL; T ₃ L: 5.52 pg/ml
Perfil carencial	Vitamina B12: 1439 pg/ml; ácido fólico: 11.49 mg	
Perfil ferrocinético	Hierro total: 12.2 mcg/dL; transferrina: 137 mg/dL; ferritina: 483.5 mg/ml	
Reactantes de fase aguda	VSG: 44 mm/h; PCR: 26.7 mg/dL	
Perfil hepático y renal	ALT: 16.8 mmol/L; AST: 11.7 mmol/L; Creatinina: 0.5 mg/dL; BUN: 10.28 mg/dL	
Serologías infecciosas	Antígeno de superficie hepatitis B: negativo; anticuerpos hepatitis C: negativo; VDRL: reactivo 1/2DILS; Anticuerpo treponema pallidum: negativo; VIH 1 y 2 anticuerpos: negativo toxoplasma IgG reactivo – IgM no reactivo; CMV IgG reactivo – IgM no reactivo; Epstein Barr IgG reactivo, IgM no reactivo.	
Complemento sérico y anticuerpos	C4: 22.4 mg/dL; C3: 142.1 mg/dL; Anticuerpos DNA por IFI: negativo	
Hemocultivos	Negativos	
Prueba de embarazo	Negativa	

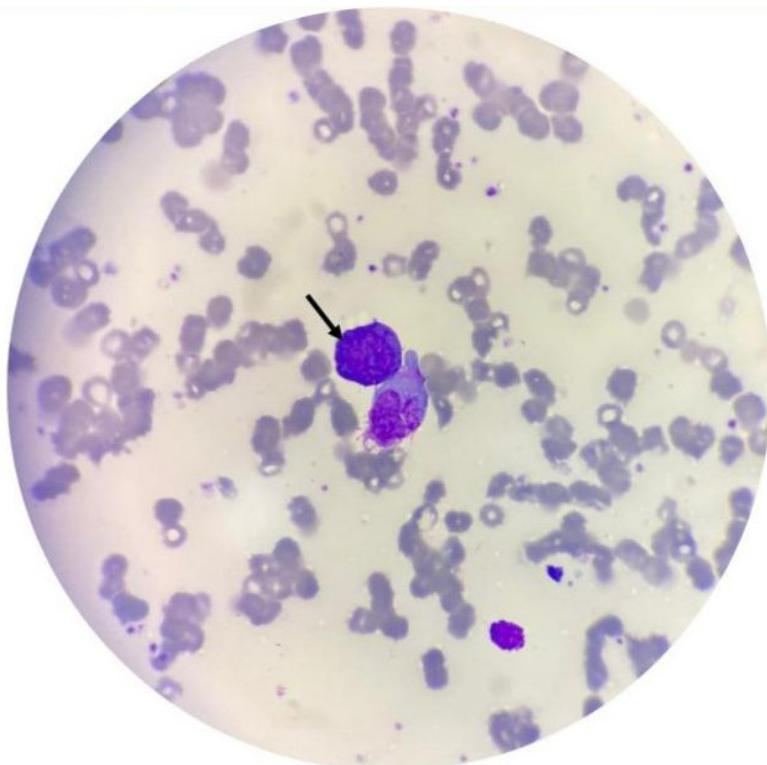
Nota: TSH= hormona estimulante de tiroides; VSG= velocidad de sedimentación globular; PCR= proteína C reactiva; ALT= alanino aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; BUN= nitrógeno ureico en sangre; VDRL= *venereal disease research laboratory*; T₄L= tiroxina libre; T₃L= triyodotironina libre; VCM= volumen corpuscular medio; HCM= hemoglobina corpuscular media; CVM= citomegalovirus.

Pese a la suspensión del metimazol, el recuento absoluto de neutrófilos no se normalizó durante los primeros siete días de hospitalización. Ante la persistencia de la bicitopenia sin causa

clara, se solicitó valoración por hematología. Se realizó aspirado y biopsia de médula ósea, observándose presencia de blastos (6 %) en el mielograma (Figura 1).

Figura 1.

Mielograma diagnóstico con presencia de mieloblastos



Nota: se observa una célula inmadura tipo mieloblasto (flecha negra) con conteo y morfología plaquetaria normal.

La citometría de flujo reportó población blástica del 23.6 % con fenotipo mieloide, confirmando el diagnóstico de leucemia mieloide aguda. No se encontró infiltración del sistema nervioso central; el estudio molecular fue *FLT3* negativo, el cariotipo fue 46 XX y el análisis histopatológico de médula ósea fue normal. Se inició tratamiento con intención curativa bajo protocolo 7+3 (daunorrubicina y citarabina), previa desparasitación con albendazol y con ecocardiograma basal normal (FEVI 69 %).

Discusión

El caso presentado resalta la complejidad en el manejo de una paciente con enfermedad de Graves asociada a agranulocitosis y posterior diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Inicialmente, la agranulocitosis fue atribuida al uso de metimazol, un efecto adverso poco frecuente pero documentado, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.^{7,8} Sin

embargo, en este caso la aparición del cuadro ocurrió tras la reintroducción del fármaco y se acompañó de una pobre recuperación hematológica tras su suspensión, lo que sugirió la necesidad de investigar una etiología más grave.

La persistencia de la bicitopenia y la posterior confirmación de una población blástica con fenotipo mieloide a través de citometría de flujo de medula ósea, permitieron el diagnóstico de LMA. Este hallazgo plantea interrogantes sobre si la leucemia pudo haber estado presente antes de la reintroducción del metimazol o si algunos signos sutiles pasaron desapercibidos. También debe considerarse la posibilidad de que la agranulocitosis fuese una manifestación inicial de la LMA y no exclusivamente inducida por el fármaco.

La coexistencia entre enfermedad tiroidea autoinmune y neoplasias hematológicas ha sido objeto de discusión en la literatura médica. Mecanismos inmunológicos como la disfunción de la tolerancia central, la activación linfocitaria aberrante, o incluso factores genéticos compartidos (como polimorfismos en HLA o genes reguladores de apoptosis), podrían estar implicados.⁹⁻¹⁰ Algunos reportes de caso y estudios observacionales han descrito asociaciones entre la enfermedad de Graves y trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, aunque sin establecer una relación causal concluyente.^{11,12}

En la literatura se identificaron escasos casos publicados que documenten esta asociación, siendo este un aporte relevante para la discusión clínica y académica. La recopilación sistemática de este tipo de casos permitiría identificar patrones comunes y generar hipótesis fundamentadas. Si bien este caso no permite establecer una relación directa entre ambas entidades, sí resalta la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y alteraciones hematológicas persistentes o atípicas.

Conclusiones

Este caso clínico destaca la importancia de considerar diagnósticos diferenciales hematológicos, incluyendo leucemia mieloide aguda, en pacientes con enfermedad de Graves que presentan agranulocitosis persistente, incluso tras la suspensión del tratamiento antitiroideo. Atribuir automáticamente este hallazgo a un efecto adverso farmacológico puede retrasar el diagnóstico oportuno de una condición maligna hematológica subyacente.

La coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune y neoplasias hematológicas continúa siendo poco frecuente y comprendida. La evidencia actual es limitada y se basa principalmente en reportes de caso o series pequeñas, lo que refuerza la necesidad de estudios observacionales, registros multicéntricos y revisiones sistemáticas que exploren esta asociación desde una perspectiva clínica, inmunológica y molecular. Este caso aporta a la literatura al documentar una presentación inusual, subraya la necesidad de un abordaje multidisciplinario, y propone una línea de investigación futura sobre los vínculos entre autoinmunidad tiroidea y transformación hematológica maligna.

Aspectos éticos

La paciente autorizó el uso de la historia clínica y demás datos requeridos para la realización de este manuscrito mediante lectura y firma del consentimiento informado indicado por el Comité de Ética de la Organización Clínica General del Norte. Dicho Comité aprobó el manuscrito.

Fuente de financiación

Esta investigación no tuvo ninguna fuente de financiación.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron en el diseño, análisis de la información, escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Mayra Alejandra Manrique. Médica residente de Medicina Interna.

Arturo Guzmán Freja. Hematólogo.

Diego Gómez Abreo. Oncólogo clínico.

María Paula González Zambrano. Médica.

Edgar Fabián Manrique Hernández. Médico Epidemiólogo.

Referencias

1. Furmaniak J, Sanders J, Núñez Miguel R, Rees Smith B. Mechanisms of Action of TSHR Autoantibodies. *Horm Metab Res* [Internet]. 2015;47(10):735-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559648>
2. Imam SK, Ahmad S. *Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice*. Springer; 2016. 327 p.
3. Yoshimura Noh J, Inoue K, Suzuki N, Yoshihara A, Fukushima M, Matsumoto M, et al. Dose-dependent incidence of agranulocytosis in patients treated with methimazole and propylthiouracil. *Endocr J* [Internet]. 2024 Jul 12;71(7):695-703. Disponible en: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0135>.
4. Kumar B, Garcia M, Weng L, Jung X, Murakami JL, Hu X, et al. Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion. *Leukemia* [Internet]. 2018;32(3):575-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.259>
5. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2016;15(3):150-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>
6. Moskowitz C, Dutcher JP, Wiernik PH. Association of thyroid disease with acute leukemia. *Am J Hematol* [Internet]. 1992;39(2):102-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.2830390206>
7. Puthenpura V, Desai K, Bauer A, Marshall I. Delayed methimazole-induced agranulocytosis in a 6-year old patient with Graves' disease. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2016;(1):16. Disponible en: <https://ijpeonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13633-016-0034-6>
8. 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* [Internet]. 2012;97(1):E49-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2221>
9. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol* [Internet].

- 2014;9:147-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104713>.
10. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2016;63(8):421-9. English, Spanish. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.04.003>.
11. Bishnoi K, Emerson R, Parida GK, Acharya P, Padhi S, Agrawal K. Acute Myeloid Leukemia following Radioactive Iodine Therapy for Metastatic Follicular Carcinoma of the Thyroid. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2023;38(1):56-58. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_133_22.
12. Bishnoi K, Emerson R, Parida GK, Acharya P, Padhi S, Agrawal K. Acute Myeloid Leukemia following Radioactive Iodine Therapy for Metastatic Follicular Carcinoma of the Thyroid. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2023;38(1):56-58. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_133_22.