

## AGRANULOCITOSIS POR HIDROXICLOROQUINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Y. García-Mira , A. Casado, B. Garrido, A. Martínez-Cristóbal.  
Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de La Ribera, Alzira.

### Introducción

La hidroxiclороquina es un fármaco indicado inicialmente como antimalárico, no obstante su uso también se ha extendido al tratamiento de las enfermedades reumáticas por su papel inmunomodulador. Los efectos adversos más habituales son las lesiones cutáneas y los depósitos corneales. Los trastornos hematológicos son infrecuentes

### Caso clínico

Mujer de 56 años con antecedentes de enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo de 15 años de evolución; la cual ha cursado con poliartritis, síndrome de Sjögren confirmado por biopsia de glándula salival, polineuropatía sensitivo-distal simétrica y síndrome de Raynaud.

En el estudio inmunológico presentó anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticentrómero positivos.

Se prescribió tratamiento con tandas de rituximab semestral (desde 2013 a 2017), hidroxiclороquina (desde 2012 a 2018) y prednisona a dosis medias-bajas con respuesta parcial.

En marzo de 2018 ingresó por fiebre sin foco infeccioso aparente en el contexto de agranulocitosis grave (leucos  $0.8 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $0.1 \times 10^9/L$ , linfocitos  $0.3 \times 10^9/L$ ). Bajo la sospecha de etiología farmacológica se suspendieron las infusiones de rituximab (última recibida en octubre de 2017) y la hidroxiclороquina.

El tratamiento con hidroxiclороquina se volvió a reintroducir en noviembre de 2018. Un mes después la paciente precisó ingreso hospitalario con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad evidenciando de nuevo agranulocitosis grave (leucos  $0.7 \times 10^9/L$ , neutros  $0.5 \times 10^9/L$ , linfos  $0.1 \times 10^9/L$ ). Se suspendió la hidroxiclороquina manteniendo la prednisona a dosis medias. La evolución posterior fue satisfactoria. Cabe destacar que en ambos ingresos el aspirado de médula ósea (AMO) resultó normal.

### Juicio clínico: agranulocitosis por hidroxiclороquina

### Discusión

La agranulocitosis es un efecto adverso inusual en el tratamiento con hidroxiclороquina. La leucopenia grave ha estado más frecuentemente relacionada con la toma prolongada del fármaco. La incidencia en la literatura es baja. En los casos descritos el AMO no suele presentar alteraciones.

Bien es cierto que en este caso no podemos descartar con certeza que este efecto no sea secundario a la enfermedad de base de la paciente, no obstante la estabilidad de los parámetros analíticos inmunológicos y la correlación temporal con la toma del fármaco en cuestión hacen poco probable esta posibilidad. Otra alternativa que podríamos contemplar es el propio proceso infeccioso como responsable, sin embargo no explicaría el primer episodio.

Por otro lado, una posibilidad que no debemos desechar es el potencial sinérgico del rituximab o como causa independiente de agranulocitosis; no obstante la neutropenia severa suele aparecer entre 3 o 4 semanas después de la infusión del fármaco, dado que en nuestro caso habían pasado más de 6 meses desde la última dosis consideramos muy poco probable el papel del mismo.

## **Agranulocitosis por hidroxycloquina: a propósito de un caso.**

Y. García-Mira, A. Casado, B. Garrido, A. Martínez-Cristóbal.  
Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de La Ribera, Alzira.

### **Introducción**

La hidroxycloquina es un fármaco indicado inicialmente como antimalárico. No obstante su uso también se ha extendido al tratamiento de las enfermedades reumáticas por su papel inmunomodulador. Los efectos adversos más habituales son las lesiones cutáneas y los depósitos corneales (1). La retinopatía, aunque no es tan frecuente, precisa de seguimiento oftalmológico periódico. Los trastornos hematológicos son infrecuentes (2). A continuación se describe un caso de agranulocitosis grave por hidroxycloquina.

### **Caso clínico**

Mujer de 56 años con antecedentes de enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo de 15 años de evolución; la cual ha cursado con poliartritis, síndrome de Sjögren confirmado por biopsia de glándula salival, polineuropatía sensitivo distal simétrica y síndrome de Raynaud. En el estudio inmunológico presentó anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticentrómero positivos. Se prescribió tratamiento con tandas de rituximab semestral (desde 2013 a 2017), hidroxycloquina (desde 2012 a 2018) y prednisona a dosis medias-bajas con respuesta parcial.

En marzo de 2018 ingresó por fiebre sin foco infeccioso aparente en el contexto de agranulocitosis grave (leucocitos  $0.8 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $0.1 \times 10^9/L$ , linfocitos  $0.3 \times 10^9/L$ ). Bajo la sospecha de etiología farmacológica se suspendieron las infusiones de rituximab (última dosis recibida en octubre de 2017) y la hidroxycloquina.

Dada la actividad clínica se volvió a reintroducir el tratamiento con hidroxycloquina en noviembre de 2018. Un mes después la paciente precisó ingreso hospitalario con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad evidenciando de nuevo agranulocitosis (leucocitos  $0.7 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $0.5 \times 10^9/L$ , linfocitos  $0.1 \times 10^9/L$ ). Se suspendió la hidroxycloquina manteniendo la prednisona a dosis medias. La evolución posterior fue satisfactoria. Cabe destacar que en ambos ingresos el aspirado de médula ósea (AMO) resultó normal.

### **Discusión**

La agranulocitosis es un efecto adverso inusual en el tratamiento con hidroxycloquina (3). La leucopenia grave ha estado más frecuentemente relacionada en casos de toma prolongada del fármaco (1). La incidencia en la literatura es baja. En los casos descritos el AMO no suele presentar alteraciones (3).

Bien es cierto que en este caso no podemos descartar con certeza que este efecto no sea secundario a la enfermedad de base de la paciente, no obstante la estabilidad de los parámetros analíticos y la correlación temporal con la toma del fármaco en cuestión hacen poco probable esta posibilidad. Otra alternativa que podríamos contemplar es el propio proceso infeccioso como responsable, sin embargo no explicaría el primer episodio.

Por otro lado, una posibilidad que no debemos desechar es el potencial sinérgico del rituximab o como causa independiente de agranulocitosis; no obstante la neutropenia grave suele aparecer entre 3 o 4 semanas después de la infusión del fármaco (4), dado que en nuestro caso habían pasado más de 6 meses desde la última dosis consideramos muy poco probable el papel del mismo.

## **Bibliografía**

1. Sames E, Paterson H, Li C. Hydroxychloroquine-induced agranulocytosis in a patient with long-term rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2016 Jun;3(2):91-92.
2. Propp RP, Stillman JS. Agranulocytosis and hydroxychloroquine. *N Engl J Med.* 1967 Aug 31;277(9):492-3.
3. Chernof D, Taylor KS. Hydroxychloroquine-induced agranulocytosis. *Arch Dermatol.* 1968 Feb;97(2):163-4.
4. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2010 Sep;89(5):308-18.