

Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease

Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, Fretwell T, Summerfield GP, Razvi S

Department of Endocrinology, University Hospital of North Tees, Stockton-on-Tees, UK;
Department of Endocrinology, Gateshead Health NHS Foundation Trust, Gateshead, UK;
Department of Haematology, Gateshead Health NHS Foundation NHS Trust, Gateshead, UK;
Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Gateshead, UK.

RIASSUNTO

CONTEXT: Neutropenia secondary to antithyroid drug (ATD) therapy in Graves' disease (GD) is well recognized. However, the effect of hyperthyroidism, prior to and after ATD therapy, on neutrophil counts in patients with GD is unclear. **OBJECTIVE:** To study the prevalence of neutropenia in newly diagnosed untreated GD and the effect of ATD on the neutrophil count. **DESIGN:** Prospective study from August 2010 to December 2014. **SETTING:** Endocrinology outpatient clinic in a single centre. **PATIENTS:** Consecutive patients (n = 206) with newly diagnosed GD. **INTERVENTION:** ATD therapy. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Prevalence and factors predicting neutropenia ($<2 \times 10^9/l$) and change in neutrophil counts following ATD. **RESULTS:** At diagnosis, 29 (14.1%) of GD individuals had neutropenia. Non-Caucasians [odds ratio (95% CI) of 4.06 (1.14-14.45), $P = 0.03$] and patients with higher serum thyroid hormone levels [OR 1.07 (1.02-1.13), $P = 0.002$ for serum FT3] were the only independent predictors of neutropenia. All patients with neutropenia had normalized blood neutrophil levels after achieving euthyroidism with ATD therapy. In patients in whom data were available post-euthyroidism (n = 149), change in neutrophil count after achieving euthyroidism was independently related to reduction in thyroid hormone levels ($P < 0.01$). **CONCLUSIONS:** GD is associated with neutropenia in one in seven patients at diagnosis, especially in non-Caucasians and those with higher serum thyroid hormone levels. Neutrophil counts increase with treatment with ATD and are related to reduction in thyroid hormone concentrations. It is therefore important to check neutrophil levels in newly diagnosed patients with GD prior to commencing ATD therapy as otherwise low levels may incorrectly be attributed to ATD therapy.

COMMENTO

I pazienti con disfunzione tiroidea hanno spesso alterazioni della crasi ematica ma il riscontro di un ridotto numero di granulociti neutrofili in un paziente con tireotossicosi è di particolare importanza perché i farmaci antitiroidei possono causare agranulocitosi.

Il presente lavoro ha valutato l'emocromo e la funzione tiroidea in pazienti con morbo di Basedow di nuova diagnosi. Tra il 2010 e il 2014, a Newcastle, Regno Unito, sono stati arruolati prospetticamente 206 pazienti che sono stati trattati con carbimazolo, sostituito nel 10% dei casi con propiltiouracile per comparsa di prurito o artralgie. La neutropenia è stata definita come una conta di neutrofili, al momento della diagnosi, inferiore a $2000/mm^3$ ed è stata osservata in 29/206 (14,1%) pazienti e in più della metà degli 11 pazienti di razza non caucasica. Il rischio di sviluppare una neutropenia era maggiore nei pazienti con elevati valori basali di fT3 o fT4 (OR, 1,07, 95% CI, 1,02-1,13; $p = 0,002$, e OR, 1,03; 95% CI, 1,01-1,05; $P = 0,001$, rispettivamente). I pazienti con neutropenia presentavano anche valori di globuli bianchi totali, linfociti, piastrine, emoglobina e albumina più bassi.

I parametri ematici, dopo la normalizzazione della funzione tiroidea erano disponibili in 149 pazienti di cui 27/29 con neutropenia basale e 122/177 con normale conta basale di neutrofili. I globuli bianchi aumentavano significativamente (eccetto i linfociti) dopo la terapia tireostatica in

entrambi i gruppi ma in misura maggiore nel gruppo con neutropenia basale. La dose di carbimazolo e la durata del trattamento non differiva significativamente tra i due gruppi.

L'aumento del livello dei neutrofili è risultata direttamente correlata al grado di riduzione di fT4 ed fT3, in particolare quest'ultima era l'unico fattore predittivo della modifica del numero dei neutrofili all'analisi multivariata (beta, 0.24; P <0.01).

Nessun paziente con una normale conta basale dei neutrofili ha sviluppato neutropenia durante la terapia tireostatica ma non sono stati neppure osservati casi di agranulocitosi (conta dei neutrofili inferiore a $500/\text{mm}^3$) nell'intera popolazione in studio.

In conclusione, il riscontro di numero di neutrofili inferiore a $2000/\text{mm}^3$, al momento della diagnosi, nei pazienti con morbo di Basedow non è raro soprattutto in quelli di razza non caucasica. I parametri ematici si normalizzano con il ripristino dell'eutiroidismo. E', pertanto, opportuno eseguire una valutazione della crasi ematica in questi pazienti prima di iniziare il trattamento con tireostatici per evitare di confondere una preesistente neutropenia con un effetto collaterale delle tiouree.

Quest'ultima è la raccomandazione delle nuove linee guida dell'ATA sull'ipertiroidismo e se il numero dei neutrofili risultasse inferiore a $1000/\text{mm}^3$ consigliano di essere cauti nel prescrivere il trattamento con tireostatici; si tratta, tuttavia, di una raccomandazione debole e con evidenze di bassa qualità probabilmente per la mancanza di un'analisi costo-beneficio a riguardo che è comunque difficile da eseguire per la rarità della complicanza (l'incidenza varia da 1:200 a 1:800 che è circa 200 volte superiore a quella della popolazione generale).

I limiti del presente studio sono la numerosità del campione e la durata del follow-up, quest'ultimo troppo breve per affermare con un buon margine di certezza che i pazienti con un numero di neutrofili inferiore a $2000/\text{mm}^3$, al momento della diagnosi, non siano ad aumentato rischio di sviluppare una neutropenia durante la terapia con tiouree.

Inoltre, gli ematologi definiscono subnormale una conta di neutrofili inferiore a $1500/\text{mm}^3$ e lieve neutropenia un numero di neutrofili compreso tra 1500 e $1000/\text{mm}^3$ mentre il presente studio si limita a dividere i pazienti in due gruppi a seconda che la conta dei neutrofili sia maggiore o inferiore a $2000/\text{mm}^3$.

Alcuni recenti studi hanno identificato diversi polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nella regione HLA del cromosoma 6 che sono associati con agranulocitosi, ma diversi tra i pazienti con morbo di Basedow di origine asiatica rispetto a quelli dell'Europa occidentale.

Con il progredire delle conoscenze circa le caratteristiche genomiche ed epigenetiche dei pazienti ipertiroidei, insieme alla loro conta dei neutrofili, dovrebbe essere possibile sviluppare un profilo di SNP che possa differenziare i pazienti con neutropenia che migliorerà in seguito alla terapia tireostatica rispetto a quelli in cui la neutropenia invece peggiorerà o si svilupperà una franca agranulocitosi.

Tania Pilli

U.O.C. Endocrinologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Viale Bracci 1, Siena, 53100

E-mail: t.pilli.e@ao-siena.toscana.it